

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ № 10 2014
Часть 4
Научный журнал

Электронная версия
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

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

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.

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

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

Подписано в печать 20.10.2014

Формат 60х90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»
440000, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Галенкина Е.С.

Усл. печ. л. 25,25.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2014/10
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 Казимирова 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

№ 10 2014
Part 4
Scientific journal

The journal is based in 2003

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

EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Senior Director and Publisher

Bizenkova M.N.

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

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

Pedagogical sciences

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

Chemical sciences

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

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)

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)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ЛОКАЛЬНУЮ СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST <i>Абдельлатиф А.М., Соловьева А.В., Ракита Д.Р., Шишова Т.А., Шувалова Ю.А., Каминный А.И.</i>	615
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ <i>Байрамкулов Э.Д., Воротников А.А., Мозеров С.А.</i>	620
ИЗУЧЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ВЛИЯНИЯ ВАНАДИЯ И ХРОМА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА КРЫС <i>Балабекова М.К.</i>	624
ОБЪЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕННЫХ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИХРЕВОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ <i>Бахмутский Н.Г., Порханов В.А., Василенко И.Н.</i>	629
РОЛЬ АКТИВНЫХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В СНИЖЕНИИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ, ОЦЕНЕННОГО ПО ШКАЛЕ SCORE <i>Беркинбаев С.Ф., Мусагалиева А.Т., Мусаев А.Т., Ералиева Л.Т., Исабекова А.Х., Кошумбаева К.М., Заикина С., Тохтасунова С.В., Ибакова Ж.О., Мекебекова Д.М., Ахыт Б.</i>	633
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ <i>Ваганова У.С.</i>	638
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ <i>Вириясов А.В.</i>	643
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ТРАВМАМИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ <i>Гильмутдинова Л.Т., Кутлиахметов Н.С., Сахабутдинова А.Р.</i>	647
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ <i>Громова М.А., Мясоедова С.Е.</i>	651
МОЗГОВОЙ ПЕСОК ЭПИФИЗА ПРИ ИШЕМИИ МОЗГА <i>Гульков А.Н., Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т., Альбрандт К.Ф., Грахова Н.В., Маломан Н.Ю., Гиря О.Ю., Сон Е.А., Шек Л.И.</i>	654
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОТКЛОНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ <i>Жуков С.В., Синявская О.И., Степанова Ю.Е., Зайцева А.В., Рыбакова М.В., Петров В.П.</i>	660

МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ЗАДАЧ УПРАВЛЕНИЯ РИСКОМ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ <i>Зайцева Н.В., Устинова О.Ю.</i>	665
ИЗМЕНЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ КОПИЙНОСТИ ГЕНОВ <i>OST4</i> И <i>SOX2</i> ПРИ МАЛИГНИЗАЦИИ ТКАНЕЙ ЖЕЛУДКА <i>Кит О.И., Водолажский Д.И., Геворкян Ю.А., Кутилин Д.С., Малейко М.Л., Двадненко К.В., Енин Я.С., Гудуева Е.Н.</i>	671
АССОЦИАЦИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И КАРИЕСА У ДЕТЕЙ: СИСТЕМНЫЙ ОТВЕТ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА <i>Колесникова Л.Р., Власов Б.Я., Натяганова Л.В., Долгих Л.Г.</i>	675
ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА <i>E7</i> НА ЛОКАЛЬНЫЙ ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ РОСТА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ <i>Комарова Е.Ф., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Бандовкина В.А., Никитина В.П., Черярина Н.Д., Спиридонова Д.А., Пустовалова А.В., Бойко К.П.</i>	679
ЛЕФОКЦИН В ТЕРАПИИ ОСТРОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА <i>Кунделеков А.Г., Мисюрин Ю.В., Нефедов П.В., Гащенко А.Д., Шкурка С.И., Денисов М.В., Горбань С.Н., Похилько О.В., Торопова Л.А., Марченко Н.В., Угарова Е.А., Гудукина Ю.Н.</i>	683
ВЫБРОСЫ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ ОТ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКИХ КОРПУСОВ НИКЕЛЕВЫХ ЗАВОДОВ <i>Липатов Г.Я., Адриановский В.И., Шарипова Н.П., Борисенко Л.А.</i>	689
ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ ПАЛЬЦЕВОЙ И ПОЛОВОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ОСТЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СРЕДНИХ ФАЛАНГ СТОПЫ ЧЕЛОВЕКА <i>Мельников А.А., Хайруллин Р.М., Сафиуллина А.Ф., Хайруллин Ф.Р.</i>	693
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ МОЛЕКУЛ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ТЯЖЕЛЫХ И ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ГРИППА У ДЕТЕЙ <i>Мироманова Н.А., Мироманов А.М.</i>	700
ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА ЮНОШЕЙ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО АНТРОПОТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ <i>Москаленко О.Л., Пуликов А.С.</i>	705
УРОВЕНЬ И ДИНАМИКА АБОРТОВ В ГОРОДАХ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН <i>Мустафина Г.Т., Шарафутдинова Н.Х.</i>	710
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ <i>Непомнящих Д.Л., Никитюк Д.Б., Торнуев Ю.В., Лапий Г.А., Непомнящих Р.Д., Виноградова Е.В., Манвелидзе Р.А., Преображенская В.К., Савченко С.А.</i>	715

ВОЗМОЖНОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ С ПОМОЩЬЮ
ГИДРОМАНЖЕТНОГО ТОНОМЕТРА

Родина О.П., Моисеева И.Я., Геращенко С.И., Геращенко М.С., Водопьянова О.А. 720

РОЛЬ НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПЕЧЕНИ У КРЫС
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

*Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А., Исаков И.Д.,
Исакова А.В., Каширина Е.П.* 724

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ОСЦИЛЛЯТОРНОЙ
ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
СОПУТСТВУЮЩИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ЭТАПЕ
РОДИЛЬНОГО ДОМА И В РАННЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Тен Ю.В., Мешков М.В., Завьялов А.Е., Ершова Е.Г., Болотских Т.Е.,
Скударнова А.П., Смирнов А.К., Каширин С.Д.* 732

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ
ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ
И ЕГО КОРРЕКЦИЯ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЕМ

Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. 737

ВЛИЯНИЕ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА НА Ca^{2+} -АКТИВИРУЕМУЮ
 K^{+} -ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В УСЛОВИЯХ
ИЗМЕНЕНИЯ ОБЪЕМА КЛЕТОК

Трубачева О.А., Петрова И.В., Гусакова А.М., Сулова Т.Е. 742

ЭТИОЛОГИЯ НЕФРОГЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Францев Р.С., Чумаков П.И. 747

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ
АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И КРАПИВНИЦЕЙ С МУТАЦИЯМИ
В ГЕНЕ ФИЛАГГРИНА

Хантимерова Э.Ф., Нуртдинова Г.М., Карунас А.С., Гималова Г.Ф. 752

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПОЛНАЯ БЛОКАДА
ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

Шарапов С.В., Столбова М.В., Яковлев Д.И. 757

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОНСЕРВАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ
БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПЕРФОРАНОМ

Шушарин А.Г., Половинка М.П., Прохоренко В.М. 762

ЧАСТИЧНЫЕ ДЕЛЕЦИИ ГЕНА FOXP1 У ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ:
ОПРЕДЕЛЕНИЕ НОВОГО ГЕНА-КАНДИДАТА АУТИСТИЧЕСКИХ
РАССТРОЙСТВ С ПОМОЩЬЮ ПОСТГЕНОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Васин К.С., Коростелев С.А., Юров Ю.Б. 767

Научные обзоры

РОЛЬ BDNF В ФОРМИРОВАНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Вялова Н.М., Левчук Л.А. 771

К ПРОБЛЕМЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ОСОБЕННОСТЕЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ
У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Коришун Е.И., Сотников К.А. 776

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ
БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ

*Торнгуев Ю.В., Непомнящих Д.Л., Никитюк Д.Б., Лапий Г.А., Молодых О.П.,
Непомнящих Р.Д., Колдышева Е.В., Криницына Ю.М., Балахнин С.М.,
Манвелидзе Р.А., Семенов Д.Е., Чурин Б.В.* 782

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 789

CONTENTS

Medical sciences

EFFECT OF METABOLIC SYNDROME ON LEFT VENTRICULAR WALL MOTION IN PATIENTS WITH ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION <i>Abdellatif A.M., Solovyova A.V., Rakita D.R., Shishova T.A., Shuvalova Y.A., Kaminnyy A.I.</i>	615
ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIOXIDANTS IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT <i>Bayramkulov E.D., Vorotnikov A.A., Moserov S.A.</i>	620
A STUDY IN THE EXPERIMENT, THE EFFECT OF VANADIUM AND CHROMIUM ON ANALYTICAL CELLULAR IMMUNITY RATS <i>Balabekova M.K.</i>	624
OBJECTIVE EFFECT OF TREATMENT OF PAINFUL BONE METASTASES FROM BREAST CANCER BY A VORTICAL MAGNETIC FIELD <i>Bakhmutsky N.G., Porkhanov V.A., Vasilenko I.N.</i>	629
THE ROLE OF ACTIVE PREVENTIVE MEASURES TO REDUCE THE RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS ACCORDING TO SCORE <i>Berkinbaev S.F., Musagaliyeva A.T., Musaev A.T., Eralieva L.T., Isabekova A.K., Koshumbaeva K.M., Zaikina S., Tokhtasunova S.V., Ibakova Z.O., Mekebekova D.M., Akhyt B.</i>	633
STATE OF HEALTH OF MEDICAL EMPLOYEES IN ANTITUBERCULOUS SERVICE <i>Vaganova U.S.</i>	638
EPIDEMIOLOGY OF THE ACCOMPANYING PATHOLOGY IN WOMEN WITH THE URINE INCONTIENCE IN DIFFERENT AGE GROUPS <i>Viryasov A.V.</i>	643
MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH INJURIES UPPER EXTREMITIES <i>Gilmutdinova L.T., Kutliakhmetov N.S., Sakhabutdinova A.R.</i>	647
ARTERIAL HYPERTENSION, CARDIO-VASCULAR SYSTEM AND PAIN CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS <i>Gromova M.A., Myasoedova S.E.</i>	651
BRAIN SAND OF PINEAL GLAND DURING ISCHEMIA <i>Gulkov A.N., Reva I.V., Reva G.V., Yamamoto T., Albrandt K.F., Grakhova N.V., Maloman N.Y., Giryva O.Y., Son E.A., Shek L.I.</i>	654
FORECASTING OF RISK OF FORMATION OF FUNCTIONAL DEVIATIONS AT TEENAGERS <i>Zhukov S.V., Sinyavskaya O.I., Stepanova Y.E., Zaytseva A.V., Rybakova M.V., Petrov V.P.</i>	660

MEDICAL AND PREVENTIVE TECHNOLOGIES FOR THE MANAGEMENT OF HEALTH DISORDERS ASSOCIATED WITH THE ENVIRONMENTAL IMPACT <i>Zaytseva N.V., Ustinova O.Y.</i>	665
CHANGES IN THE RELATIVE COPY NUMBER OF OCT4 AND SOX2 GENES IN MALIGNANCY OF GASTRIC TISSUE <i>Kit O.I., Vodolazhskiy D.I., Gevorkyan Y.A., Kutilin D.S., Maleyko M.L., Dvadnenko K.V., Enin Y.S., Gudueva E.N.</i>	671
ASSOCIATION ESSENCIAL HYPERTENSION AND DENTAL CARIES IN CHILDREN: A SYSTEMATIC RESPONSE FOSFOR – CALCIUM METABOLISM <i>Kolesnikova L.R., Vlasov B.Y., Natyaganova L.V., Dolgikh L.G.</i>	675
E7 PROTEIN EFFECT ON THE LOCAL HORMONAL STATUS IN DIFFERENT GROWTH PATTERNS OF CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX <i>Komarova E.F., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Bandovkina V.A., Nikitina V.P., Cheryarina N.D., Spiridonova D.A., Pustovalova A.V., Boyko K.P.</i>	679
LEFOXIN IN THE THERAPY OF ACUTE SINUSITIS <i>Kundelekov A.G., Misyurina Y.V., Nefedov P.V., Gaschenko A.D., Shkurka S.I., Denisov M.V., Gorban S.N., Pohilko O.V., Toropova L.A., Marchenko N.V., Ugarova E.A., Gudukina Y.N.</i>	683
EMISSIONS OF HARMFUL SUBSTANCES FROM THE METALLURGICAL BUILDINGS OF NICKEL PLANTS <i>Lipatov G.Y., Adrianovskiy V.I., Sharipova N.P., Borisenko L.A.</i>	689
THE DISCRIMINANT ANALYSIS OF THE ORDINAL AND SEX VARIABILITY OF OSTEOMETRIC PARAMETERS OF MIDDLE PHALANXES OF THE HUMAN FOOT <i>Melnikov A.A., Khayrullin R.M., Safiullina A.F., Khayrullin F.R.</i>	693
GENETIC POLYMORPHISM OF MOLECULES CHARACTERIZED BY ENDOTHELIAL DYSFUNCTION FORMATION SEVERE A ND COMPLICATED FORMS OF INFLUENZA IN CHILDREN <i>Miromanova N.A., Miromanov A.M.</i>	700
FEATURES ADAPTATION OF ORGANISMS YOUTHS IN THE URBAN ANTROPOTEHNOGENNOGO POLLUTION <i>Moskalenko O.L., Pulikov A.S.</i>	705
RATES AND DYNAMICS OF ABORTIONS IN BASHKORTOSTAN TOWNS <i>Mustafina G.T., Sharafutdinova N.K.</i>	710
ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS OF HYPERTENSION <i>Nepomnyashchikh D.L., Nikityuk D.B., Tornuev Y.V., Lapii G.A., Nepomnyashchikh R.D., Vinogradova E.V., Manvelidze R.A., Preobrazhenskaya V.K., Savchenko S.A.</i>	715

POSSIBILITIES OF MODELLING OF SOME HAEMODYNAMIC PROCESSES BY HYDROCUFF TONOMETER USING <i>Rodina O.P., Moiseeva I.Y., Geraschenko S.I., Geraschenko M.S., Vodopyanova O.A.</i>	720
THE ROLE OF THE NITROXIDERGIC SYSTEM IN OXIDATIVE STRESS REGULATION IN THE RAT LIVER WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS <i>Srubilin D.V., Enukeev D.A., Myshkin V.A., Isakov I.D., Isakova A.V., Kashirina E.P.</i>	724
APPLICATION FEATURES HIGH-FREQUENCY OSCILLATORY VENTILATION IN THE COMPLEX TREATMENT OF RESPIRATORY DISORDERS DURING MATERNITY HOMES AND EARLY PREOPERATIVE PERIOD IN CONGENITAL ANOMALIES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN REMATURELY BORN NEWBORN <i>Ten Y.V., Meshkov M.V., Zavyalov A.E., Ershova E.G., Bolotskikh T.E., Skudarnova A.P., Smirnov A.K., Kashirin S.D.</i>	732
THE FUNCTIONAL STATE OF THE WHOLE BLOOD CELLS AT COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND ITS CORRECTION BY MEANS OF MICROWAVE RADIATION <i>Terekhov I.V., Khadartsev A.A., Nikiforov V.S., Bondar S.S.</i>	737
EFFECT OF HYDROGEN PEROXIDE ON Ca^{2+} -ACTIVATED K^{+} -PERMEABILITY OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISORDERS IN A CHANGING CELL VOLUME <i>Trubacheva O.A., Petrova I.V., Gusakova A.M., Suslova T.E.</i>	742
ETIOLOGY OF RENAL OF HYPERTENSION <i>Frantsev R.S., Chumakov P.I.</i>	747
CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF ATOPIC DERMATITIS AND URTICARIA PATIENTS WITH FLG GENE MUTATIONS <i>Khantimerova E.F., Nurtdinova G.M., Karunas A.S., Gimalova G.F.</i>	752
CHRONIC HEART FAILURE AND TOTAL LEFT BLOCK OF A GIS BUNCH <i>Sharapov S.V., Stolbova M.V., Yakovlev D.I.</i>	757
CLINICO-PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF CONSERVATIVE TREATMENT OF EARLY STAGES OF ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD WITH PERFTORAN <i>Shusharin A.G., Polovinka M.P., Prokhorenko V.M.</i>	762
PARTIAL DELETIONS OF FOXP1 IN CHILDREN WITH AUTISM: IDENTIFICATION OF A NEW CANDIDATE GENE OF AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS BY POSTGENOMIC TECHNOLOGIES <i>Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Vasin K.S., Korostelev S.A., Yurov Y.B.</i>	767

Scientific reviews

THE ROLE OF BDNF IN THE DEVELOPMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS <i>Vyalova N.M., Levchuk L.A.</i>	771
--	-----

APPROACHES TO THE MANAGEMENT AND PHARMACOLOGICAL THERAPY
OF CARDIAC ARRHYTHMIA IN GERIATRIC PATIENTS

Korshun E.I., Sotnikov K.A. 776

DIAGNOSTIC CAPABILITY OF NONINVASIVE BIOIMPEDANCE

*Tornuev Y.V., Nepomnyaschikh D.L., Nikityuk D.B., Lapiy G.A.,
Molodykh O.P., Nepomnyaschikh R.D., Koldysheva E.V., Krinitsyna Y.M.,
Balakhnin S.M., Manvelidze R.A., Semenov D.E., Churin B.V.* 782

RULES FOR AUTHORS 789

УДК 616.127-005.8

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ЛОКАЛЬНУЮ СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

¹Абдельлатиф А.М., ¹Соловьева А.В., ¹Ракита Д.Р., ²Шишова Т.А.,

²Шувалова Ю.А., ²Каминный А.И.

¹ГБОУ ВПО «Рязанская государственная медицинская академия имени акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, г. Рязань;

ГБУ РО РОКД;

²ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, e-mail: hertzmnn78@yandex.ru

Целью исследования являлась оценка влияния МС на локальную сократимость миокарда и тяжесть поражения миокарда у пациентов с ОИМ/ИСТ с использованием показателя ИНЛСМ и уровня кардиоспецифических ферментов. Из 112 больных (67,8%), включенных в исследование, у 76 пациентов (40 женщин и 36 мужчин) был выявлен МС. Фракция выброса левого желудочка у пациентов группы МС была достоверно ниже по сравнению с пациентами группы контроля, при этом пациенты группы МС имели больший размер ИМ, что определено пиковыми уровнями КФК и КФК-МБ а также по ИНЛСМ. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что наличие МС ассоциировано с более выраженным нарушением сократимости миокарда у пациентов с ИМ/ИСТ, и подчеркивали необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на оптимизацию лечения такой категории пациентов.

Ключевые слова: метаболический синдром, Инфаркт миокарда, Индекс нарушения локальной сократимости миокарда

EFFECT OF METABOLIC SYNDROME ON LEFT VENTRICULAR WALL MOTION IN PATIENTS WITH ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

¹Abdellatif A.M., ¹Solovyova A.V., ¹Rakita D.R., ²Shishova T.A.,

²Shuvalova Y.A., ²Kaminnyy A.I.

¹ State Medical University Russian I.P. Pavlov, Ryazan;

²Russian Cardiology Research and Production Complex Health Ministry of Russian Federation. e-mail: hertzmnn78@yandex.ru

The aim of our study was to determine the prevalence of metabolic syndrome in patients with ST segment elevation myocardial infarction and determine its effect on the size of myocardial infarction as estimated by cardiac enzymes and wall motion score index (WMSI) in this group of patients. Among 112 patients that were included in the study, 76 patients (67,8%): 40 women and 36 men had metabolic syndrome. Patients with MetS were more likely to be females. Ejection fraction was lower in patients with MetS and they had a larger infarct size as determined by peak CK and CK-MB and WMSI. Results of the study demonstrated the significant negative effect of metabolic syndrome on left ventricular wall motion in patients with ST segment elevation myocardial infarction, and highlight the need for further studies aiming for optimizing the management of this group of patients.

Keywords: Metabolic syndrome, Myocardial infarction, Wall motion score index

Метаболический синдром (МС) является фактором риска развития ишемической болезни сердца [8, 15]. У пациентов с острым коронарным синдромом его распространенность в большинстве исследований, которые проводились в Северной Америке, Европе, Японии и Австралии и включали небольшое количество пациентов (107–633 пациентов), составляла от 20,8 до 79% [2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 18, 20]. Наличие МС осложняет течение острого коронарного синдрома, и возможной причиной этого может быть увеличение зоны повреждения миокарда у пациентов с МС. Результаты проведенных ранее исследований, направленных на изучение данной проблемы, носят весьма противоре-

чивый характер, при этом указанные исследования имели те или иные ограничения [5, 17, 18, 19, 20]. В связи с этим для уточнения влияния МС на размер повреждения миокарда при ОКС было запланировано данное исследование, в котором был учтен опыт проведенных ранее работ.

Цель исследования – оценить влияние МС на локальную сократимость миокарда и тяжесть поражения миокарда у пациентов с ОИМ/ИСТ с использованием показателя ИНЛСМ и уровня кардиоспецифических ферментов.

Материалы и методы исследования

В исследование последовательно включались пациенты с ОИМ/ИСТ, поступившие в отделение

неотложной кардиологии с БРИТ ГБУ РО ОКБ с января по июль 2011 года. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия МС, диагностированного во время госпитализации.

ОИМ/ИСТ диагностировался на основании общепринятых критериев – типичное повышение и снижение в динамике маркеров повреждения миокарда (тропонин, креатинфосфокиназа (КФК), КФК-МБ) с наличием хотя бы одного из следующих признаков:

- типичный болевой синдром;
- новый зубец Q на электрокардиограмме (ЭКГ);
- подъем сегмента ST на ЭКГ ишемического характера;
- впервые выявленная полная блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ.

МС был определен согласно Рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2009 г.), где:

- наличие абдоминального ожирения (АО): окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин (основной признак) – плюс любые два из следующих критериев:

- артериальная гипертония (АГ) ($AD \geq 130/85$ мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов ($\uparrow TG$) ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП ($\downarrow ЛПВП$) ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС ЛПНП ($\uparrow ЛПНП$) $> 3,0$ ммоль/л;

- нарушение углеводного обмена (НУО): гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л); нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л) – являются обязательными для постановки диагноза [1].

Из исследования исключили пациентов с хроническими заболеваниями печени или почек, острыми инфекциями или хирургическими вмешательствами в течение последних 2 месяцев.

Всем пациентам кроме физического исследования проводилось антропометрическое исследование – расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, измерение окружности талии (ОТ).

Лабораторные методы исследования включали определение глюкозы капиллярной крови натощак, липидного спектра крови – общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), а также пикового уровня креатинфосфокиназы (КФК) и креатинфосфокиназы-МБ (КФК-МБ).

Инструментальное исследование включало регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ проводилась трансторакальным доступом ультразвуковым сканером Sequoia 512 (Siemens) в дуплексном режиме с использованием двухмерного режима и тканевой гармоникой, М-режима и доплерографии. Оценивали конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), фракцию выброса левого желудочка (ФВ) и рассчитывали индекс нарушения локальной сократимости миокарда путем сложения баллов для каждого сегмента и последующим делением на число визуализированных сегментов (ИНЛСМ).

Все пациенты получали лечение в соответствии со стандартами медицинской помощи. У всех пациен-

тов было взято информированное согласие на участие в исследовании. Конфликта интересов, связанного с данной рукописью, не было.

Статистический анализ данных осуществляли при помощи пакета Statistica (Statsoft Inc. версия 10.0). Определяли среднее арифметическое (М), ошибку среднего арифметического (m), коэффициент корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование было включено 112 пациентов: 42,9% – мужчины, 57,1% – женщины. Полученные в ходе исследования результаты вполне согласуются с имеющимися литературными данными о высокой частоте встречаемости МС у пациентов с ОИМ [3–15]. Так, из 112 пациентов, перенесших ОИМ, у 76 пациентов был выявлен МС. В группе МС было 40 женщин и 36 мужчин, при этом женщины в группе МС преобладали по сравнению с группой контроля (52,6% против 22,2% при $p = 0,053$). Группы были сопоставимы по возрасту, наличию артериальной гипертензии и локализации ИМ.

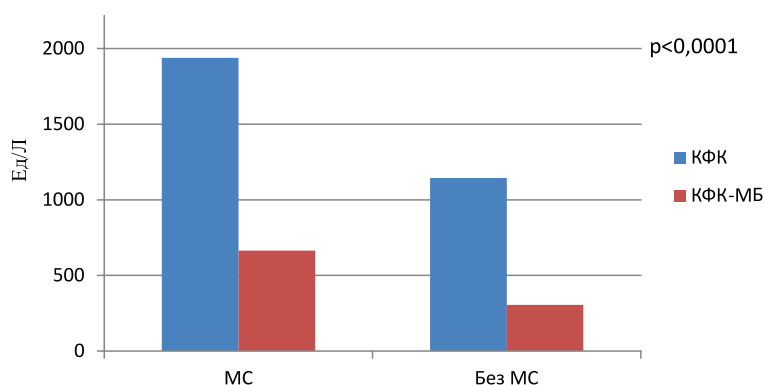
Основная характеристика пациентов представлена в таблице.

В данном исследовании мы отметили, что фракция выброса левого желудочка у пациентов группы МС была достоверно ниже по сравнению с пациентами группы контроля ($50,65 \pm 6,1\%$, против $53,3 \pm 6,05\%$ при $p = 0,03$) и это сопровождалось увеличением ИНЛСМ в группе МС, который составил $0,92 \pm 0,55$, против $0,64 \pm 0,37$ в группе контроля ($p = 0,002$). Это свидетельствует о большем объеме поражения миокарда и, следовательно, о большем размере инфаркта миокарда.

Вопрос о влиянии МС на размер ИМ изучался в нескольких исследованиях. Так, в работе Yazici и соавт. [19] было выявлено снижение глобальной систолической функции миокарда у пациентов с МС и ОИМ при использовании тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии, в то же время не было выявлено статистически значимых различий во фракции выброса левого желудочка, а также ИНЛСМ в группе МС по сравнению с группой контроля. Определенным ограничением этой работы было то, что в ней не представлены результаты КФК-МБ, которые могли бы внести определенную ясность в полученные данные. Именно поэтому наряду с определением ФВ и ИНЛСМ в нашем исследовании были определены пиковые уровни КФК и КФК-МБ, которые продемонстрировали более высокие значения в группе с МС, по сравнению с контрольной группой (рисунок).

Характеристика пациентов

Характеристики	Пациенты с МС (n = 76) абс. количество (% пациентов)	Пациенты без МС (n = 36) абс. количество (% пациентов)	p
Клиническая характеристика			
Средний возраст, лет	64,9 ± 9,4	62,5 ± 11,1	0,23
Женщины	40 (52,6 %)	8 (22,2 %)	0,053
ИМТ, кг/м ²	30,3 ± 4,9	25,7 ± 4,46	< 0,0001
Окружность талии (ОТ), см	105,9 ± 10,56	91,1 ± 14,19	< 0,0001
Факторы риска			
Абдоминальное ожирение (АО)	76 (100 %)	11 (30,55 %)	0,0013
Артериальная гипертензия (АГ)	75 (98,7 %)	31 (86,1 %)	0,66
Нарушения углеводного обмена (НУО)	39 (34,8 %)	9 (25 %)	0,027
↑ ХСЛПНП	56 (73,68 %)	12 (33,33 %)	0,037
↓ ХСЛПВП	59 (77,3 %)	9 (25 %)	0,004
↑ ТГ	62 (81,6 %)	12 (33,3 %)	0,016
ФВ, %	50,65 ± 6,1	53,3 ± 6,05	0,03
ИНЛСМ	0,92 ± 0,55	0,64 ± 0,37	0,002



Уровни КФК и КФК-МБ в обеих группах пациентов

Данные нашей работы согласуются с результатами работы Clavijo и соавт [5], которые также сообщили об увеличении размера инфаркта у 405 пациентов с МС и ОИМ, основываясь на более высоком пиковом уровне КФК-МБ. Следует отметить, что в этом исследовании высокий пиковый уровень КФК-МБ коррелировал с достоверно более высоким уровнем тропонина у больных с МС по сравнению с группой контроля, и этот факт дает основание для полноценного использования уровня КФК-МБ в оценке объема повреждения миокарда при остром коронарном синдроме. Обращает на себя внимание то, что, в указанной работе ФВЛЖ в группе с МС и контрольной группе не различалась, что вероятно, объясняется тем, что всем больным проводилась реваскуляризация миокарда с помощью чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, при этом пока-

затель ИНЛСМ не определялся и корректно сопоставить данные по показателям нарушения сократимости миокарда с результатами нашего исследования не представляется возможным. Тем не менее результаты нашего исследования свидетельствуют о более тяжелом поражении миокарда у больных с ОИМПСТ при наличии МС с нарушением его сократительной функции на основании снижения ФВ и повышении ИНЛСМ в сочетании с повышением пикового уровня КФК-МБ. Следует отметить, что снижение насосной функции сердца (в частности снижение ФВ) у больных с ОИМПСТ ассоциировано с повышением риска летальности и повышением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в краткосрочном и отдаленном периодах [12]. Именно поэтому важным аспектом нашей работы является указание на то, что МС ассоциирован со снижением ФВ и повышением ИНЛСМ

и в дальнейшем может быть рассмотрен как риск-фактор развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ОИМ/ПСТ.

Выводы

Таким образом, в результате исследований было показано, что ОИМ/ПСТ при МС характеризуется более высоким индексом нарушения локальной сократимости миокарда в сочетании со снижением фракции выброса ЛЖ и повышенным уровнем ферментов некроза миокарда по сравнению с пациентами без МС, что свидетельствует о большем объеме поражения миокарда. Полученные результаты подтверждают важность проблемы МС при ОИМ и необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на оптимизацию лечения такой категории больных.

Список литературы

1. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскул. тер. и профилак. – 2009. – № 6 (Прил. 2).
2. Boulon C., Lafitte M., Richeboeuf V., et al. Prevalence of metabolic syndrome after acute coronary syndrome and its prognostic significance // *Am J Cardiol.* – 2006. – № 89. – P. 1429–1434.
3. Celik T., Turhan H., Kursaklioglu H., et al. Impact of metabolic syndrome on myocardial perfusion grade after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST elevation myocardial infarction // *Coron Artery Dis.* – 2006. – № 17. – P. 339–343.
4. Chung E.H., Curran P.J., Sivasankaran S., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients younger than 45 years of age with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention // *Am J Cardiol.* – 2007. – № 100. – P. 1052–1055.
5. Clavijo L.C., Pinto T.L., Kuchulakanti R.T., et al. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications // *Cardiovasc Revasc Med.* – 2006. – № 7. – P. 7–11.
6. Dohi T., Miyauchi K., Kasai T., et al. Impact of metabolic syndrome on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome // *Circ J.* – 2009. – № 73. – P. 1454–1458.
7. Gorman C.J., Rhodes T., Mercuri M., et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) // *Am J Cardiol.* – 2004. – № 93. – P. 136–141.
8. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* – 2001. – № 24. – P. 683–9.
9. Jassim A.I., Suwaidi, Mohammad Zubaid, Ayman A. El-Menyar et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Acute Coronary Syndrome in Six Middle Eastern Countries // *J Clin Hypertens.* – 2010. – № 12. – P. 890–899.
10. Koutsovasilis A., Protopsaltis J., Triposkiadis F., et al. Comparative performance of three metabolic syndrome definitions in the prediction of acute coronary syndrome. *Intern Med.* 2009;48:179–187.
11. Levantesi G., Macchia A., Marfisi R.M., et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – № 46. – P. 277–283.
12. Masayoshi Takeno, Satoshi Yasuda, Yoritaka Otsuka, Isao Morii, Atsushi Kawamura, Katsusuke Yano, Shunichi Mi-

yazaki, Impact of Metabolic Syndrome on the Long-Term Survival of Patients With Acute Myocardial Infarction Potential Association With C-Reactive Protein // *Circ J.* – 2008. – № 72. – P. 415–419.

13. Milionis H.J., Kalantzi K.J., Papathanasiou A.J., et al. Metabolic syndrome and risk of acute coronary syndromes in patients younger than 45 years of age // *Coronary Artery Dis.* – 2007. – № 18. – P. 247–252.

14. Prasad S., Fahratsh F., Malaipan Y., et al. Obesity and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction // *Int J Cardiol.* – 2009 Apr 6. [Epub ahead of print].

15. Reavan G.M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* – 1988. – № 37. – P. 1595–607.

16. Schwartz G.G., Szarek M., Olsson A.G., et al. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome // *Diabetes Care.* – 2005. – № 28. – P. 1508–1513.

17. Takeno M., Yasuda S., Otsuka Y., et al. Impact of metabolic syndrome on long-term survival of patients with acute myocardial infarction // *Circ J.* – 2008. – № 72. – P. 415–419.

18. Yasar AS, Bilen E, Bilge M, et al. Impact of metabolic syndrome on coronary patency after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // *Coron Artery Dis.* – 2009. – № 20. – P. 387–391.

19. Yazici H.U., F. Poyraz, M. Turfan et al. The prevalence of the metabolic syndrome and its impact on the left ventricular systolic function in the patients with non-diabetic first ST elevation myocardial infarction // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2012. – № 16 (1). – P. 90–95.

20. Zeller M., Steg P.G., Ravisy J., Laurent Y., Janin-Manificat L., L'Huillier I., et al; Observatoire des Infarctus de Cote-d'Or Survey Working Group. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction // *Arch Intern Med.* – 2005. – № 165. – P. 1192–1198.

References

1. Rekomendacii jekspertov VNOK po diagnostike i lecheniju metabolicheskogo sindroma. Kardiovaskul. ter. i profilak. 2009. no. 6 (Pril. 2).
2. Boulon C., Lafitte M., Richeboeuf V., et al. Prevalence of metabolic syndrome after acute coronary syndrome and its prognostic significance // *Am J Cardiol.* 2006. no. 89. pp. 1429–1434.
3. Celik T., Turhan H., Kursaklioglu H., et al. Impact of metabolic syndrome on myocardial perfusion grade after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST elevation myocardial infarction // *Coron Artery Dis.* 2006; 17: 339–343.
4. Chung E.H., Curran P.J., Sivasankaran S., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients younger than 45 years of age with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1052–1055.
5. Clavijo L.C., Pinto T.L., Kuchulakanti R.T., et al. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications. *Cardiovasc Revasc Med.* 2006; 7:7–11.
6. Dohi T., Miyauchi K., Kasai T., et al. Impact of metabolic syndrome on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome. *Circ J.* 2009; 73: 1454–1458.
7. Gorman C.J., Rhodes T., Mercuri M., et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol.* 2004; 93: 136–141.
8. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–9.

9. Jassim Al. Suwaidi, Mohammad Zubaid, Ayman A. El-Menyar et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Acute Coronary Syndrome in Six Middle Eastern Countries. *J Clin Hypertens*. 2010; 12: 890–899.
10. Koutsovasilis A., Protopsaltis J., Triposkiadis F., et al. Comparative performance of three metabolic syndrome definitions in the prediction of acute coronary syndrome. *Intern Med*. 2009; 48: 179–187.
11. Levantesi G., Macchia A., Marfisi R.M., et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 277–283.
12. Masayoshi Takeno, Satoshi Yasuda, Yoritaka Otsuka, Isao Morii, Atsushi Kawamura, Katsusuke Yano, Shunichi Miyazaki, Impact of Metabolic Syndrome on the Long-Term Survival of Patients With Acute Myocardial Infarction Potential Association With C-Reactive Protein, *Circ J* 2008; 72: 415–419.
13. Milionis H.J., Kalantzi K.J., Papathanasiou A.J., et al. Metabolic syndrome and risk of acute coronary syndromes in patients younger than 45 years of age. *Coronary Artery Dis*. 2007; 18: 247–252.
14. Prasad S., Fahrath F., Malaipan Y., et al. Obesity and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2009 Apr 6. [Epub ahead of print].
15. Reavan G.M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
16. Schwartz G.G., Szarek M., Olsson A.G., et al. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1508–1513.
17. Takeno M., Yasuda S., Otsuka Y., et al. Impact of metabolic syndrome on long-term survival of patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2008; 72: 415–419.
18. Yasar A.S., Bilen E., Bilge M., et al. Impact of metabolic syndrome on coronary patency after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2009; 20: 387–391.
19. Yazici H.U., F. Poyraz, M. Turfan et al. The prevalence of the metabolic syndrome and its impact on the left ventricular systolic function in the patients with non-diabetic first ST elevation myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 (1): 90–95.
20. Zeller M., Steg P.G., Ravisy J., Laurent Y., Janin-Manificat L., L'Huillier I, et al; Observatoire des Infarctus de Cote-d'Or Survey Working Group. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1192–1198.

Рецензенты:

Ибатов А.Д., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сестринского дела, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва;

Самко А.Н., д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 02.10.2014.

УДК 616

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

¹Байрамкулов Э.Д., ¹Воротников А.А., ²Мозеров С.А.

¹ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»,
Ставрополь, e-mail: Enver-V@list.ru;

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал Национального исследовательского
ядерного университета «МИФИ», Обнинск, e-mail: s.a.mozerov@list.ru

Работа выполнена на биопсийном материале мягких тканей стопы 86 больных с синдромом диабетической стопы. Биопсии взяты до лечения и после лечения с применением антиоксиданта мексидола. Для гистологического исследования брали кусочки из очага поражения и окружающих мягких тканей. Среди больных преобладали женщины (55%) в возрасте от 40 до 80 лет. При гистологическом исследовании биоптата мягких тканей стопы выявлены некротические изменения в эпидермисе и дерме, признаки ценкеровского и дискоидного некрозов поперечно-полосатой мышечной ткани. Для ценкеровского некроза характерны вакуолизация, набухание и гомогенизация мышечного волокна, отсутствие ядер и поперечной исчерченности, исчезновение гликогена из мышц, выраженная перифокальная воспалительная реакция. При дискоидном некрозе мышечное волокно бледно окрашивается эозином, ядро исчезает, происходит резкое усиление поперечной исчерченности, распад волокна на отдельные гомогенные диски. В периферической крови выявлен выраженный лейкоцитоз, количество нейтрофильных лейкоцитов достигало $24 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) увеличилась до 40 мм/ч. После применения мексидола через 3 недели отмечается уменьшение глубины некроза, сохранение гликогена в мышцах, купирование отека и сосудистых нарушений, снижение интенсивности воспалительной реакции. В биоптатах мышц рядом с поврежденными волокнами определяются регенерирующие волокна. В участках регенерации поперечно-полосатой мышечной ткани отмечается увеличение числа ядер, миелобласты вытягиваются, в саркоплазме происходит дифференциация миофибрилл. Происходит нормализация показателей периферической крови больного.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая стопа, трофическая язва, антиоксиданты, мексидол

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIOXIDANTS IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT

¹Bayramkulov E.D., ¹Vorotnikov A.A., ²Mosero S.A.

¹SBEI HPE «Stavropol State Medical Academy», Stavropol, e-mail: Enver-V@list.ru;

²Obninsk institute of nuclear power – branch of National research nuclear university «MIFI»,
Obninsk, e-mail: s.a.mozerov@list.ru

The study involved biopsy of soft tissue of the foot 86 patients with diabetic foot syndrome. Biopsies were taken before treatment and after treatment with the antioxidant mexidol. For histological examination took slices of the lesion and the surrounding soft tissues. Among the patients were women (55%), aged 40 to 80 years. Histological examination of biopsy of soft tissue of the foot revealed necrotic changes in the epidermis and dermis, and signs tsepkerovsky and discoid necrosis of striated muscle tissue. For Zenker necrosis characterized by vacuolization, swelling and homogenization of the muscle fiber, lack nuclei and cross-striations, the disappearance of glycogen from the muscles, severe perifocal inflammatory reaction. When a muscle fiber necrosis discoid pale colored eosin nucleus disappears, there is a sharp increase in cross-striations, the disintegration into separate homogeneous fiber discs. In peripheral blood revealed a marked leukocytosis, the number of neutrophils reached $24 \cdot 10^9/\text{l}$ with a left shift. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was increased to 40 mm/hour. After applying mexidol 3 weeks marked decrease in the depth of necrosis, preservation of glycogen in the muscles, relief of edema and vascular disorders, reducing the intensity of the inflammatory response. In biopsies of muscles near the damaged fibers are determined by the regenerating fibers. In the areas of regeneration of striated muscle tissue is marked increase in the number of cores, myeloblasts are drawn in the sarcoplasm of the differentiation of myofibrils. The normalization of the peripheral blood of the patient.

Keywords: diabetes, diabetic foot, trophic ulcer, anti-oxidants, mexidol

Сахарный диабет – это хроническое заболевание, характеризующееся абсолютной или относительной недостаточностью в организме гормона поджелудочной железы – инсулина. При сахарном диабете происходит нарушение всех видов обмена и в первую очередь углеводного обмена. Хроническая гипергликемия при диабете сопровождается повреждением и нарушением функции многих органов: глаз, почек,

нервной системы, сердца и кровеносных сосудов. Одним из серьезных осложнений сахарного диабета является синдром диабетической стопы. Исследовательская группа ВОЗ (1987) определяет понятие «Синдром диабетической стопы» как самостоятельное осложнение сахарного диабета; т.е. как «комплекс анатомо-функциональных изменений стопы, связанный с диабетической нейропатией, микро- и/или макроан-

гиопатией, на фоне которых развиваются тяжелые гнойно-некротические процессы» [6; 7; 9; 10; 14].

Частота диабетических осложнений стопы в настоящее время возрастает, что обусловлено ростом заболеваемости сахарным диабетом; общим старением населения, увеличением длительности течения сахарного диабета. Среди больных сахарным диабетом пациенты с заболеванием периферических сосудов составляют 21%. Более половины пациентов с синдромом диабетической стопы умирают в течение первого года жизни после операции. Социальная и экономическая значимость синдрома диабетической стопы очень велика [3; 4; 5; 8; 11].

Одним из важных патогенетических факторов в развитии большинства осложнений сахарного диабета является индукция окислительного стресса гипергликемией. При этом образуются свободные радикалы, которые повреждают фосфолипидный слой плазматических мембран клеток [1; 2; 13; 15].

У больных с синдромом диабетической стопы происходит накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в виде диеновых конъюгатов и промежуточных соединений – малонового диальдегида. Помимо этого, накапливаются различные токсические метаболиты; летучие жирные кислоты, метаболиты группы фенолов, крезолов и бензилкарбоновых кислот [12]. Активация перекисного окисления липидов ведет к нарушению адаптационных способностей клетки, нарушению равновесия между процессами ПОЛ и антиоксидантной системой с развитием лавинообразной реакции окисления и гибели клеток.

По данным указанных выше авторов при сахарном диабете имеет место активация окислительного стресса, в связи с чем применение антиоксидантов при лечении диабетической стопы наряду с другими методами представляется весьма перспективным. Указанное состояние проблемы явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: определить эффективность лечения антиоксидантами синдрома диабетической стопы.

Задачи исследования:

1. Изучить морфологические изменения мягких тканей при синдроме диабетической стопы.
2. Выявить динамику структурных изменений мягких тканей стопы при лечении антиоксидантами.
3. Изучить динамику гематологических показателей до и после лечения синдрома диабетической стопы.

Материал и методы исследования

Проведено обследование и лечение 86 больных с синдромом диабетической стопы, из них мужчин – 39 случаев (45%), женщин – 47 случаев (55%). Возраст больных от 40 до 80 лет, средний возраст – 60 лет.

Все больные разделены на 2 группы: I группа – это 42 (49%) больных, которым проводили лечения стандартными методами без применения антиоксидантов; II группа – это 44 (51%) больных, которым наряду со стандартными методами лечения вводили антиоксидант мексидол в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Всем больным был проведен анализ крови до и после лечения антиоксидантами.

Всем больным до и после лечения проведена биопсия мягких тканей стопы. Для гистологического исследования брали кусочки из очага поражения и окружающих мягких тканей до и после лечения. Кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин, с парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, толуидиновым синим, ШИК-реакция на гликоген. Оценка эффективности применения антиоксидантов проводилась на основании распространенности воспалительной реакции, глубины некроза мягких тканей стопы, содержания гликогена в поперечно-полосатой мышечной ткани, интенсивности репаративных процессов, показателей периферической крови.

Результаты исследования и их обсуждение

Трофическая язва чаще локализовалась на I пальце (67 больных – 80%), в остальных случаях язва локализовалась на II–V пальцах (19 больных – 20%). Демаркационные зоны язв не выражены, отсутствуют четкие границы между некротизированными и жизнеспособными тканями. При осмотре стопы отмечается цианоз, сухость, атрофия кожи и мышц, выпадение пушковых волос, отек и деформация стопы, наличие опрелостей и трофических язв. При гистологическом исследовании биоптатов мягких тканей стопы у больных обеих групп до лечения выявлены следующие морфологические изменения.

В очаге поражения определяется коагуляционный некроз эпидермиса, дермы и гиподермы с образованием глубоких язв. В центре очага поражения представлены аморфные эозинофильные массы с большим количеством полиморфноядерных лейкоцитов. Выявлены поражения подлежащей поперечно-полосатой мышечной ткани по типу дискоидного и цепкеровского некрозов, а также контрактурных повреждений. При цепкеровском некрозе в мышечных волокнах ядра отсутствуют, поперечная исчерченность волокон исчезает, мышечные волокна набухшие, гомогенизированы, фрагментированы. Между мышечными волокнами в межмышечной соединительной ткани отмечается расширение мелких артерий и вен, полнокровие, стазы с признаками сладж-феномена,

пристеночное расположение фибрина и формирование красных тромбов. Отек межмышечных прослоек, кровоизлияния.

Таким образом, у большинства больных до лечения в очаге поражения выявлены признаки ценкеровского некроза мышц с полным исчезновением гликогена. Для ценкеровского некроза характерны следующие морфологические изменения: вакуолизация, набухание и гомогенизация мышечного волокна, отсутствие ядер и поперечной исчерченности, полное исчезновение гликогена.

В 15 наблюдениях (17%) с выраженными признаками микроангиопатий наблюдается дискоидный распад мышечных волокон (дискоидный некроз). Мышечные волокна бледно окрашены эозином, в них исчезают ядра, происходит резкое усиление поперечной исчерченности, наблюдается дугообразная изогнутость мышечного волокна, распад волокна на отдельные гомогенные диски. Таким образом, для дискоидного некроза характерны бледное окрашивание волокон, разрушение ядер, распад волокна на гомогенные диски, усиление поперечной исчерченности.

Вокруг описанных очагов некроза наблюдаются отек, диффузная и интенсивная воспалительная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами с примесью макрофагов, плазматических клеток. При окраске с использованием ШИК-реакции в мышечных волокнах количество гликогена значительно уменьшено или полностью отсутствует. В отдельных участках, где гликоген частично сохранен, он распределяется неравномерно.

В биоптатах кожи, взятых из краев раны, выявлены следующие гистологические изменения. Эпидермис, дерма и гиподерма целые, не разрушены. Однако отмечаются диффузный отек дермы, выраженные сосудистые нарушения, слабая, а местами умеренная воспалительная инфильтрация. В эпидермисе обнаружены признаки апоптоза. Коллагеновые волокна в дерме набухшие, пропитаны отечной жидкостью, гомогенизированы. Репаративные процессы выражены слабо. В I группе больных изменения в общем анализе крови характеризовали наличие острого воспалительного процесса. В периферической крови выявлен выраженный лейкоцитоз, количество нейтрофильных лейкоцитов достигало $24 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) увеличилась до 40 мм/час.

Во II группе больных с применением мексидола в комплексе со стандартными методами лечения глубина повреждения кожи значительно меньше. Язвы неглубокие. В дне язвы представлены некротические массы в виде узкой полосы с умеренным содержанием полиморфноядерных лейко-

цитов. В крае язвы определяются дистрофические изменения эпителиальных клеток по типу гидропической дистрофии. Наблюдается очаговый гиперкератоз и акантоз. По периферии трофических язв во II группе больных отмечается уменьшение отека и гиперемии, купирование сосудистых нарушений. Значительно уменьшилась интенсивность воспалительной реакции, она носит очаговый характер. В инфильтрате преобладают лимфоциты.

На этом фоне встречаются участки, бледно окрашенные эозином, т.е. саркоплазма теряет способность окрашиваться эозином. Нарушение тинкториальных свойств приводит к чередованию интенсивно окрашенных и бледно окрашенных участков в мышечном волокне. В сохранившихся мышечных волокнах при ШИК-реакции определяется гликоген.

В поперечно-полосатой мышечной ткани патогистологические изменения не однородные. Определяются дистрофические изменения, а местами некробиотические и некротические изменения. Дистрофические изменения характеризуются утратой зернистости саркоплазмы, бледное окрашивание саркоплазмы эозином, вакуолизация цитоплазмы, неравномерное расположение гликогена, контрактурные изменения, набухание и очаги деструкции миофибрилл, набухание ядер. На этом фоне встречаются небольшие очаги, интенсивно окрашенные эозином. В таких очагах наблюдаются зернистость цитоплазмы и ее фрагментация.

Во II группе больных с длительным применением мексидола в биоптатах мышц рядом с поврежденными волокнами определяются регенерирующие волокна. В участках регенерации поперечно-полосатой мышечной ткани отмечается увеличение числа ядер, миелобласты вытягиваются, в саркоплазме происходит дифференциация миофибрилл.

Во II группе больных через 2 недели после стандартного лечения и применения антиоксидантов уровень лейкоцитов постепенно снижался и достиг нормы, нормализовались показатели СОЭ.

Выводы

При синдроме диабетической стопы в коже, подкожно-жировой клетчатке и поперечно-полосатой мышечной ткани развиваются тяжелые дистрофические, некробиотические и некротические изменения с образованием трофических язв. Развивается перифокальная воспалительная реакция. Главной причиной образования язв является поражение сосудов, особенно мелких артерий и артериол с развитием гиалиноза, резким сужением просвета (диабетическая микроангиопатия).

При применении антиоксиданта мексидола наряду со стандартными методами лечения отмечается значительное уменьшение очагов некроза, очищение язв, усиление репаративных процессов.

В подлежащей мышечной ткани сохраняются запасы гликогена, купированы сосудистые нарушения, уменьшается интенсивность и распространенность воспалительной реакции.

Через 2 недели происходит нормализация показателей периферической крови (СОЭ, лейкоциты). Описанная положительная динамика обусловлена нормализацией кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла под влиянием мексидола.

Таким образом, при применении мексидола в комплексе со стандартными методами лечения у больных с диабетической стопой отмечается уменьшение глубины некроза, купирование отека и сосудистых нарушений, снижение интенсивности воспалительной реакции, наличие гликогена в поперечно-полосатой мышечной ткани, усиление репаративных процессов.

Список литературы

1. Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И., Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. Антиоксидантные эффекты пробуккола в комплексной терапии сахарного диабета 2-го типа // Пробл. эндокринологии. – 2008. – т. 54. – № 4. – С. 7–11.
2. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. – 2008. – т. 54. – № 5. – С. 43–49.
3. Гольбрайх В.А., Старков С.В. Перспективы лечения больных с синдромом диабетической стопы // Вестник хирургии. – 2003. – т. 162. – № 4. – С. 113–115.
4. Грачева Т.В., Левчик Е.Ю. Качество жизни пациентов в отдаленные сроки после хирургического лечения осложненных форм синдрома диабетической стопы // Вестник хирургии. – 2010. – т. 169. – № 3. – С. 29–33.
5. Гурьева И.В. Диабетическая стопа: эпидемиология и социально-экономическая значимость проблемы // РМЖ. – 1998. – № 12. – С. 802–805.
6. Красников В.М., Никулин Н.Л., Тихонов В.А. Многокомпонентное лечение гнойно-некротических поражений при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 199–201.
7. Носков С.М. Сахарный диабет: учеб. пособие. – Ростов-на-Дону: Изд-во «Феникс», 2007. – 574 с.
8. Павлов Ю.И., Анфимова И.А., Холопов А.А., Сидоренко И.К., Светлакова И.А., Школенко И.Н. Оценка медико-социального статуса больных в системе профилактики синдрома диабетической стопы // Проблемы управления здравоохранением. – 2008. – № 3 (40). – С. 79–85.
9. Перадзе Т.Я., Гогинашвили З.З., Циловани Г.В., Мосиашвили Т.Ш., Перадзе И.Т., Шарабидзе К.О., Бараташвили М.З. Диагностика и лечение диабетической стопы // Анналы хирургии. – 2000. – № 4. – С. 58–61.
10. Павлов Ю.И., Холопов А.А., Сидоренко И.К. Организационные подходы к созданию протокола ведения больных с синдромом диабетической стопы // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2002. – № 4. – С. 6–9.
11. Ступин В.А., Михальский В.В., Аникин А.И., Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Ульянина А.А., Привиденцев А.И., Васильков Д.В. Оценка микроциркуляторных нарушений нижних конечностей и ее влияние на выбор хирургической тактики и лечения больных с синдромом диабетической стопы // РМЖ. – 2008. – т. 16. – № 14. – С. 962–966.
12. Храмлилин В.Н. Роль местных средств в профилактике и лечении инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы // Хирургия. – 2011. – № 10. – С. 78–81.

13. Шестакова С.А., Степанов Р.П., Григоренко Г.А., Федорова Н.В., Тишковская Ю.Н. Антиоксидантная защита и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. – 2006. – т. 52. – № 5. – С. 37–43.

14. Lebrun Elizabeth, Tomic-Canic Marjana, Krisner Robert S. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers // Wound Repair and Regenerat. – 2010. – 18, № 5. – P. 433–438.

15. Ghavi Roberto, Picariello Roberta, Karaghiosoff Ludmila, Costa Giuseppe, Giorda Carlo. Determinants of quality in diabetes care process // Diabetes care. – 2009. – 32, № 11. – P. 1986–1992.

References

1. Antonova K.V., Nedosugova L.V., Balabolkin M.I., Lankin V.Z., Tixaze A.K., Konovalova G.G. Antioksidantnye efekty probukola v kompleksnoj terapii saxarnogo diabeta 2-go tipa // Probl. endokrinol. 2008. t.54. no. 4. pp. 7–11.
2. Volchegorskij I.A., Rassoxina L.M., Miroshnichenko I.Yu. Antioksidanty pri eksperimental'nom saxarnom diabete // Probl. endokrinol. 2008. t.54. no. 5. pp. 43–49.
3. Gol'brajx V.A., Starkov S.V. Perspektivy lecheniya bol'nyx s sindromom diabeticeskoy stopy // Vestnik xirurgii. 2003. t.162. no. 4. pp. 113–115.
4. Gracheva T.V., Levchik E.Yu. Kachestvo zhizni paczientov v otdalennye sroki posle xirurgicheskogo lecheniya oslozhnennyx form sindroma diabeticeskoy stopy // Vestnik xirurgii. 2010. t.169. no. 3. pp. 29–33.
5. Gur'eva I.V. Diabeticeskaya stopa: epidemiologiya i soczial'no-ekonomicheskaya znachimost' problemy // RMZh. 1998. no. 12. pp. 802–805.
6. Krasnikov V.M., Nikulin N.L., Tixonov V.A. Mnogokomponentnoe lechenie gnojno-nekroticheskix porazhenij pri nejroishemicheskoy forme sindroma diabeticeskoy stopy // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2009. no. 2. pp. 199–201.
7. Noskov S.M. Saxarnyj diabet // Ucheb. posobie. Rostov-na-Donu Izd-vo «Feniks», 2007. 574 p.
8. Pavlov Yu.I., Anfimova I.A., Holopov A.A., Sidorenko I.K., Svetlakova I.A., Shkolenko I.N. Ocenka mediko-soczial'nogo statusa bol'nyx v sisteme profilaktiki sindroma diabeticeskoy stopy // Problemy upravleniya zdorooxraneniem. 2008. no. 3 (40). pp. 79–85.
9. Peradze T.Ya., Goginashvili Z.Z., Czilosani G.V., Mosiava T.Sh., Peradze I.T., Sharabidze K.O., Baratashvili M.Z. Diagnostika i lechenie diabeticeskoy stopy // Annaly xirurgii. 2000. no. 4. pp. 58–61.
10. Pavlov Yu.I., Holopov A.A., Sidorenko I.K. Organizacziionnye podxody k sozdaniyu protokola vedeniya bol'nyx s sindromom diabeticeskoy stopy // Problemy standartizaczii v zdorooxranenii. 2002. no. 4. pp. 6–9.
11. Stupin V.A., Mixal'skij V.V., Anikin A.I., Goryunov S.V., Romashov D.V., Ul'yanina A.A., Prividenczev A.I., Vasil'kov D.V. Ocenka mikroczirkulyatornyx narushenij nizhnix konechnostej i ee vliyanie na vybor xirurgicheskoy taktiki u bol'nyx s sindromom diabeticeskoy stopy // RMZh. 2008. t. 16. no. 14. pp. 962–966.
12. Hramilin V.N. Rol' mestnyx sredstv v profilaktike i lechenii infekcionnyx oslozhnenij sindroma diabeticeskoy stopy // Hirurgiya. 2011. no. 10. pp. 78–81.
13. Shestakova S.A., Stepanov R.P., Grigorenko G.A., Fedorova N.V., Tishkovskaya Yu.N. Antioksidantnaya zashhita i strukturnye izmeneniya v golovnom mozge u krysi pri eksperimental'nom saxarnom diabete // Probl. endokrinol. 2006. t. 52. no. 5. pp. 37–43.
14. Lebrun Elizabeth, Tomic-Canic Marjana, Krisner Robert S. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers // Wound Repair and Regenerat. 2010. 18, no. 5, pp. 433–438.
15. Ghavi Roberto, Picariello Roberta, Karaghiosoff Ludmila, Costa Giuseppe, Giorda Carlo. Determinants of quality in diabetes care process // Diabetes care. 2009. 32, no. 11, pp. 1986–1992.

Рецензенты:

Коробкеев А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь;

Бондарь Т.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации, ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 06.10.2014.

УДК 569.323.4:615.777.9:615.7

ИЗУЧЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ВЛИЯНИЯ ВАНАДИЯ И ХРОМА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА КРЫС

Балабекова М.К.*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, e-mail: balabekovamarina@mail.ru*

В работе исследовано влияние ванадата аммония и бихромата калия на состояние Т-клеточного звена иммунитета у крыс. Проведены 2 серии экспериментов, в каждой серии было по 26 животных. Зatravku животных ванадатом аммония и бихроматом калия проводили в течение двух недель из расчета по 5 мг/кг массы тела перорально при помощи металлического зонда. Оценку иммунного статуса проводили с помощью методик по определению в крови: общего количества лейкоцитов, лейкоформулы; спонтанного и индуцированного НСТ теста, спонтанного и индуцированного фагоцитоза; общего количества лимфоцитов и их субпопуляций (CD3 + , CD4 + , CD8 +) реакцией поверхностной иммунофлюоресценции с помощью набора неконъюгированных моноклональных антител. Результаты экспериментальных исследований и проведенный корреляционный и факторный анализ показали, что под влиянием соединений ванадия и хрома снижаются метаболические и фагоцитарные функции нейтрофилов, хелперно-супрессорная активность лимфоцитов, а также общее содержание лейкоцитов периферической крови.

Ключевые слова: тяжелые металлы, ванадий, хром, крысы, иммунный статус, эксперимент, CD-рецепторы

A STUDY IN THE EXPERIMENT, THE EFFECT OF VANADIUM AND CHROMIUM ON ANALYTICAL CELLULAR IMMUNITY RATS

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

The influence of ammonium vanadate and potassium dichromate on the state of T-cell immunity in rats. Two series of experiments were conducted, within each series were 26 animals. Seeded animals ammonium vanadate and potassium dichromate was conducted for two weeks at the rate of 5 mg/kg body weight orally by a metal probe. Evaluation of the immune status were performed using methods for determining blood: total leukocyte leukoformuly; spontaneous and stimulated NBT test, spontaneous and induced phagocytosis; the total number of lymphocytes and their subsets (CD3 + , CD4 + , CD8 +) reacting the surface with immunofluoristsentsii pomom-schyu set unconjugated monoclonal antibodies. The results of experimental studies and correlation and factor analysis showed that under the influence of vanadium and chromium reduced metabolic and phagocytic function of neutrophils, helper-suppressor activity of lymphocytes, as well as the total amount of peripheral blood leukocytes.

Keywords: heavy metals, vanadium, chromium, rats, immune status, experiment, CD – receptors

Вопрос о влиянии биогеохимических характеристик среды обитания на состояние здоровья человека, а именно на иммунный статус при микро- и макроэлементозах, остается недостаточно изученным [1].

Повышенный уровень содержания различных токсических веществ, в том числе микроэлементов, в выбросах и стоках промышленных предприятий приводит к их накоплению в окружающей среде и в организме человека и изменению реактивности организма [2, 3]. Между тем темпы развития антропогенных изменений биосферы значительно опережают адаптационные возможности организма человека [4, 5]. Так как реакции адаптации проявляются в первую очередь на уровне регуляторных систем: нервной, эндокринной, иммунной, системы неспецифической резистентности, Черешнев В.А. с соавт. считают, что антропогенные факторы вносят свой дополнительный вклад в раздражительную нагрузку

ку и нередко приводят к срыву нормальных адаптационных процессов [6].

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования стало изучение влияния соединений тяжелых металлов на показатели клеточного звена иммунитета опытных и контрольных крыс.

Материал и методы исследования

В эксперимент взяты белые беспородные крысы-самцы массой тела 180–220 г, содержащиеся в стандартных условиях вивария. При проведении экспериментов руководствовались рекомендациями, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и научных целях», Страсбург, 18 марта 1986 г. Получено решение локальной этической комиссии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова о проведении экспериментальных работ (протокол № 2 от 18.04.2013 г.).

Проведены 2 серии эксперимента (по 26 крыс в каждой серии): 1 серия – половозрелые крысы (контроль); 2 серия – половозрелые крысы + соединения тяжелых металлов.

Затравку животных ванадатом аммония (ВА) и бихроматом калия (БК) проводили в течение двух недель из расчета по 5 мг/кг массы тела перорально при помощи металлического зонда. Контроль за состоянием животных проводили визуально (по состоянию кожных покровов, активности, массе тела, сохранению инстинктов и т.д.), оценку иммунного статуса проводили с помощью методик по определению в крови:

1) общего количества лейкоцитов, лейкоформулы (по общепринятой методике);

2) спонтанного и индуцированного НСТ теста (тест восстановления нитросинего тетразолия), спонтанного и индуцированного фагоцитоза [7];

3) общего количества лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+) реакцией поверхностной иммунофлюоресценции с помощью набора неконъюгированных моноклональных антител фирмы CALTAG Laboratories.

Оценка первого уровня иммунного статуса проводилась в медицинском центре «Иммунодиагностика».

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «STATISTICA-7». На первом этапе рассчитывали групповые показатели суммарной статистики – сред-

нюю арифметическую величину (М) и ошибку средней (m), а также проводили визуализацию распределения значений с помощью частотных гистограмм. Для выбора критерия оценки значимости парных различий проверяли соответствие формы распределения нормальному, используя критерий Шапиро – Уилка. Учитывая, что этим условиям удовлетворяла лишь часть эмпирических распределений признаков, проверку гипотезы о равенстве генеральных средних во всех случаях проводили с помощью критерия Ван Дер Вардена для независимых переменных. Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Двухнедельная затравка соединениями тяжелых металлов приводила к статистически значимому снижению общего количества лейкоцитов в крови у опытных крыс по сравнению с контролем на 40,2% ($p = 0,0007$), что, по-видимому, происходило за счет статистически значимого снижения абсолютного содержания лимфоцитов в 2,2 раза ($p < 0,0001$) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение средних показателей крови у крыс, затравленных соединениями тяжелых металлов, в сравнении с контролем

Показатели крови, (10 ⁹ г/л)	Контроль, (n = 26)			Металлы, (n = 26)			p***
	Mean/s*, %	Mean/s, абс.	КВ, % **	Mean/s, %	Mean/s, абс.	КВ, %	
Общих лейкоцитов	—	9,7/0,3	12,6	—	5,8/0,6	18,1	0,0007
Лимфоцитов	78,2/1,0	7,6/0,2	5,2	60,5/2,1	3,4/0,4	15,2	< 0,0001
Палочкоядерных	1,7/0,2	0,2	38,8	2,5/0,5	0,1	19,2	0,1328
Сегментоядерных	16,8/0,9	1,6	23,2	30,8/2,2	1,8	14,5	0,0001
Эозинофилов	0,9/0,2	0,1	76,8	1,8/0,4	0,1	11,4	0,0645
Моноцитов	2,4/0,2	0,2	43,4	4,5/0,4	0,3	16,7	0,0006

Примечания: * – M(CO) – среднее (стандартное отклонение); ** – коэффициент вариации; *** – по Van der Waerden Two-Sample Test уровень статистической значимости по отношению к контролю.

Коэффициент вариации обоих показателей крови был выше на 43,6 и 192,3% соответственно по сравнению с контролем, что свидетельствовало о наибольшей изменчивости данных опытных крыс.

Результаты исследования иммунологических показателей крыс, подвергавшихся воздействию ВА и БК, приведены в табл. 2. Исследование функции нейтрофилов в индуцированном пирогедалом НСТ-тесте показало, что под влиянием ВА и БК последовало статистически значимое увеличение их метаболической активности на 9,1% ($p = 0,0291$).

Вместе с тем статистически значимого повышения фагоцитарной активности нейтрофилов не последовало.

Анализ состояния клеточного звена иммунитета путём определения общего количества лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+) показал, что в опытной серии эксперимента их уровень оказался статистически значимо ниже контрольных значений ($p < 0,0001$) (табл. 3).

С целью выявления связи между изучаемыми показателями иммунного статуса крыс группы «Хром + Ванадий» был проведен корреляционный анализ. Структура зависимости показателей иммунного статуса крыс, подвергавшихся воздействию ВА и БК, отражающая скрытую связь между изучаемыми переменными, представлена в корреляционной матрице (табл. 4).

Таблица 2

Распределение средних показателей спонтанной и индуцированной активности нейтрофилов в НСТ-тесте у крыс, затравленных соединениями тяжелых металлов, в сравнении с контролем

Показатель	Контроль, $n = 26$			Shapiro-Wilk ***	Хром + Ванадий, $n = 26$			Shapiro-Wilk	p ****
	М (СО)*	95 % ДИ	КВ**		М (СО)	95 % ДИ	КВ		
НСТ спонт., %	16,6 (2,7)	15,6–17,7	16,1	0,0485	18,0 (3,3)	16,7–19,3	18,1	0,2684	0,1695
НСТ индуц., %	36,3 (4,9)	34,3–38,2	13,4	0,0035	39,6 (6,0)	37,1–42,0	15,2	0,5197	0,0291
ФГ спонт., %	15,3 (2,8)	14,2–16,4	18,0	0,4528	17,0 (3,3)	15,7–18,3	19,2	0,0138	0,0660
ФГ индуц., %	35,3 (5,4)	33,1–37,5	15,4	0,4287	38,3 (5,6)	36,1–40,6	14,5	0,9852	0,0620

Примечания: * – М (СО) – среднее (стандартное отклонение); ** – коэффициент вариации; *** – нормальность распределения; **** – по Van der Waerden Two-Sample Test уровень статистической значимости по отношению к контролю.

Таблица 3

Распределение средних показателей CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов у крыс, затравленных соединениями тяжелых металлов, в сравнении с контролем

Показатель	Контроль, $n = 26$			Shapiro-Wilk ***	Хром + Ванадий, $n = 26$			Shapiro-Wilk	p ****
	М (СО)*	95 % ДИ	КВ**		М (СО)	95 % ДИ	КВ		
CD3+, абс.	5,6 (0,8)	5,2–6,0	13,9	0,0536	1,9 (0,8)	1,4–2,4	40,6	0,0225	< 0,0001
CD3+, %	73,8 (2,6)	72,5–75,1	3,5	0,8038	55,2 (2,3)	53,7–56,6	4,2	0,9885	< 0,0001
CD4+, абс.	2,5 (0,5)	2,3–2,8	19,5	0,0138	0,5 (0,2)	0,4–0,7	41,8	0,0654	< 0,0001
CD4+, %	44,5 (4,1)	42,4–46,5	9,2	0,0048	28,1 (2,6)	26,5–29,6	9,2	0,3232	< 0,0001
CD8+, абс.	1,7 (0,3)	1,5–1,8	15,9	0,2608	0,5 (0,2)	0,4–0,6	42,0	0,2531	< 0,0001
CD8+, %	29,8 (2,9)	28,3–31,2	9,8	0,1831	26,6 (4,0)	24,2–29,1	15,2	0,0044	0,0347
CD4+/CD8+	1,5 (0,3)	1,4–1,6	18,6	0,0223	1,0 (0,3)	0,8–1,2	19,3	0,0033	< 0,0001

Примечания: * – М (СО) – среднее (стандартное отклонение); ** – коэффициент вариации; *** – нормальность распределения; **** – по Van der Waerden Two-Sample Test уровень статистической значимости по отношению к контролю.

Таблица 4

Корреляционная матрица показателей иммунного статуса крыс, подвергавшихся воздействию соединений тяжелых металлов

Переменная	ОЛ	Л	НСТс	НСТи	ФГс	ФГи	CD3+	CD4+	CD8+
Общих лейкоцитов (ОЛ)	1,0								
Лимфоцитов (Л)	0,81*	1,0							
НСТ спонт. (НСТс)	0,06 (0,554)	0,10 (0,331)	1,0						
НСТ индуц. (НСТи)	0,064 (0,554)	0,06 (0,582)	0,80*	1,0					
ФГ спонт. (ФГс)	–0,02 (0,884)	0,03 (0,785)	0,85*	0,70*	1,0				
ФГ индуц. (ФГи)	–0,02 (0,823)	0,02 (0,818)	0,79*	0,80*	0,84*	1,0			
CD3+, абс.	0,65*	0,84*	0,037 (0,755)	0,03 (0,802)	–0,03 (0,824)	0,03 (0,791)	1,0		
CD4+, абс.	0,62*	0,81*	0,033 (0,781)	0,02 (0,875)	–0,06 (0,644)	0,0004 (0,998)	0,97*	1,0	
CD8+, абс.	0,54 (0,536)	0,72*	0,03 (0,812)	0,001 (0,994)	–0,02 (0,896)	0,007 (0,954)	0,93*	0,86*	1,0

Примечание. * – коэффициенты корреляции значимы при $p < 0,0001$, в скобках приведены достигнутые уровни значимости.

Максимальный уровень корреляции (0,90466, $p < 0,001$) в контрольной группе был достигнут между признаками «НСТ спонтанный» и «НСТ индуцированный», тогда как в группе «Хром + Ванадий» эта связь слабее (0,80029, $p < 0,001$).

Обнаружена положительная корреляционная связь между увеличением абсолютного содержания лимфоцитов и общего количества лейкоцитов (0,90197, $p < 0,0001$) в группе «Контроль», так же, как и сильная положительная корреляция между уменьшением абсолютного содержания лимфоцитов и общего количества лейкоцитов (0,81204, $p < 0,0001$) в группе «Хром + Ванадий».

Состояние хелперно-супрессорной активности CD4+, CD8 + субпопуляций Т-лимфоцитов положительно коррелировало с содержанием CD3 + лимфоцитов

($r = 0,97$; $r = 0,93$; $p < 0,0001$). Также уменьшение абсолютного содержания лимфоцитов приводило к уменьшению всех изучаемых субпопуляций лимфоцитов ($r = 0,84$ $r = 0,81$; $r = 0,72$; $p < 0,0001$).

Описываемая корреляционная матрица используется в качестве исходной информации для определения главных факторов (табл. 5). Основной задачей факторно-аналитического подхода, кроме сжатия информации, является физиологическая смысловая интерпретация данных. Значительно легче интерпретировать полученные факторы, используя для получения простой структуры процедуру вращения факторов. В наших исследованиях используется «варимакс» вращение. Указанный аналитический метод приводит к еще большему увеличению больших и уменьшению малых нагрузок факторов.

Таблица 5

Факторная модель показателей иммунного статуса крыс, подвергавшихся воздействию ВА и БК (матрица факторных нагрузок после процедуры вращения «варимакс»)

Переменная	Нагрузки для факторов	
	Фактор 1 (F ₁)	Фактор 2 (F ₂)
НСТ спонт., %	0,894250	-0,028274
НСТ индуц., %	0,913055	-0,002645
ФГ спонт., %	0,857319	-0,016029
ФГ индуц., %	0,863014	0,002517
Общих лейкоцитов	0,007111	0,136281
Лимфоцитов, %	0,011983	0,941991
Сегментоядерных, %	-0,011311	-0,945703

Из представленной таблицы видно, что в первом факторе 4 признака имеют большие нагрузки. Эти признаки характеризуют метаболическую и фагоцитарную активность нейтрофилов. Причем спонтанная метаболическая активность нейтрофилов в первом наиболее значимом компоненте с факторной нагрузкой +0,894 имеет сильную прямую ассоциацию с индуцированной (+0,913), а спонтанная фагоцитарная активность (+0,857) – среднюю прямую ассоциацию с индуцированной (+0,863). Второй фактор образовали признаки, характеризующие такие показатели крови, как процентное содержание лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов. Матрица повернутых компонентов показала, что процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов у крыс, затравленных соединениями тяжелых металлов, имеет отрицательную корреляционную зависимость

(векторная нагрузка -0,946) от процентного содержания лимфоцитов (0,942). Из представленных в табл. 1 результатов исследования периферической крови видно, что относительное и абсолютное содержание лимфоцитов у крыс, затравленных ВА и БК, по сравнению с контролем снижалось на 22,6 и 55,3 % соответственно, тогда как относительное и абсолютное содержание сегментоядерных нейтрофилов повышалось на 83,3 и 12,5 % соответственно.

Заключение

На основании приведенных экспериментальных данных можно заключить, что под влиянием соединений ванадия и хрома снижаются метаболические и фагоцитарные функции нейтрофилов, хелперно-супрессорная активность лимфоцитов, а также общее содержание лейкоцитов периферической крови.

Благодарности. Автор выражает благодарность редактору Биометрики Леонову В.П. за помощь в проведении статистического анализа экспериментальных данных.

Список литературы

1. Волков С.Н. Геохимическая эволюция кадмия в естественном и техногенном циклах миграции // Техногенез и биогеохимическая эволюция таксонов биосферы: тр. биохим. лаб. – М.: Наука, 2003. – Т. 24. – С. 113–141.
2. Фролова Т.В., Охупкина О.В. Роль дисбалансу мікро_ і макроелементів у формуванні хронічної патології дітей. Перинатологія і педіатрія. – 2013. – № 4(56). – С. 127–133.
3. Балабекова М.К. Хелперно-супрессорная активность лимфоцитов у крыс с экспериментальным воспалением. Современные проблемы гуманитарных и естественных наук: материалы IV международной научно-практической конференции 18–20 октября 2010 г.: в 2-х т. Т. 2 – М., 2010. – С. 184–186.
4. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М.: Мир, 2003. – 272 с.
5. Василенко И.Я. Медицинские проблемы техногенного загрязнения окружающей среды / И.Я. Василенко, О.И. Василенко // Гигиена и санитария. – 2006. – № 1. – С. 22–25.
6. Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А. и др. Физиология иммунной системы и экология // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 12–16.
7. Фрадкин В.А. Диагностика аллергии реакциями нейтрофилов крови. – М.: Медицина. – 1985. – 170 с.

References

1. Volkov S.N. Geokhimicheskaya evolyuciya kadmiya v estestvennom i tekhnogenom ciklakh migracii // Tekhnogenez I biokhimicheskaya evolyuciya taksonov biosfery: tr. biokhim. lab M.: Nauka, 2003. T. 24. pp. 113–141.
2. Frolova T.V., Okhapkina O.V. Rol disbalansa mikro I makroelementov v formirovanii khronicheskoi patologii u detei. Perinatologiya I pediatriya. 4(56). 2013. pp. 127–133.
3. Balabekova M.K. Khelperno-supressornaya aktivnost limfocitov u kryss s eksperimentalnym vospaleniem. Sovremennye problem humanitarnykh I estestvennykh nauk: Materialy IV mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferencii 18–20 oktyabrya 2010 g.: v 2-ch t. Tom 2 Moskva. 2010. pp. 184–186.
4. Skalny A.V. Bioelementy v medicine / A.V. Skalny, I.A. Rudakov. M.: Mir, 2003. 272 p.
5. Vasilenko I.Ja. Medicinskie problemy tekhnogenogo zagryazneniya okruzhajushhej sredy / I.Ja. Vasilenko, O.I. Vasilenko // Gigiena i sanitariya. 2006. no. 1. pp. 22–25.
6. Chernyshov V.A., Kevorkov N.N., Bachmetev B.A. i dr. Fiziologiya immunnoi sistemy I ekologiya // Immunologiya. 2001. no. 3. pp. 12–16.
7. Fradkin V.A. Diagnostika allergii reakciyami neutrofilov krovi. M.: Medicina. 1985. 170 p.

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 29.09.2014.

УДК 618.19-006.6-032.2-085.849.11

**ОБЪЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕННЫХ КОСТНЫХ
МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ВИХРЕВОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ****Бахмутский Н.Г., Порханов В.А., Василенко И.Н.***ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»,
Краснодар, e-mail: corpus@ksma.ru*

В статье приводятся данные по объективному эффекту лечения костных метастазов рака молочной железы при использовании вихревого магнитного поля в комбинации с лучевой терапией в основной группе больных и только лучевой терапии – в контрольной. В контрольной группе эффект лечебного действия сохраняется в основном в первые 8–12 недель, а затем во многих случаях регистрируется прогрессирование. На всех этапах наблюдения в контрольной группе полная ремиссия не отмечена. В основной группе лечебный эффект сохраняется в течение всех сроков наблюдения с увеличением доли полной и частичной ремиссии в 1,3 раза – с 62,5% в срок через 8 недель до 80,0% в срок через 20 недель наблюдения. Прогрессирования в основной группе за время наблюдения не отмечено.

Ключевые слова: рак молочной железы, костные метастазы, вихревое магнитное поле, лучевая терапия

**OBJECTIVE EFFECT OF TREATMENT OF PAINFUL BONE METASTASES
FROM BREAST CANCER BY A VORTICAL MAGNETIC FIELD****Bakhmutsky N.G., Porkhanov V.A., Vasilenko I.N.***Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: corpus@ksma.ru*

The article presents data on the objective effect of treatment of bone metastases of breast cancer using a vortical magnetic field in combination with radiation therapy in the study group and radiotherapy alone – in control. In the control group, the effect of therapeutic action is stored mainly in the first 8–12 weeks, and then recorded in many cases progression. At all stages of the observation in the control group, complete remission is not checked. In the study group the therapeutic effect is maintained for all periods of observation with an increase in the proportion of complete and partial remission in 1,3 times – from 62,5% in the period of 8 weeks to 80,0% in the period after 20 weeks of observation. Progression in the study group during the observation period was not observed.

Keywords: breast cancer, bone metastases, the vortical magnetic field, radiation therapy

Отмечено, что 75–90% пациентов с метастатической или распространенной стадией рака в дальнейшем могут испытывать упорную, мучительную боль [11]. Наиболее часто метастазирует в кости рак молочной железы (РМЖ). По данным различных авторов, частота метастазирования РМЖ в кости составляет от 13,5 до 85%.

Проблема лечения больных РМЖ с болезненными метастазами в кости является сложной и до конца не решенной. Для этих целей в современной онкологической практике используется мультидисциплинарный подход, стратегия которого заключается в использовании различных видов терапии, в том числе бисфосфонатов [9], лучевой терапии [6], радионуклидной терапии [3], химиотерапевтических агентов, таких как митоксантрон (ингибирующий синтез ДНК) [10], опиоидов [7], гормональной терапии, интервенционных [8] и хирургических методов [12] и, естественно, комбинированных и комплексных приёмов.

Некоторые авторы рекомендуют использовать магнитные поля, как и вихревое магнитное поле (ВМП), в купировании болево-

го синдрома при различных заболеваниях, в том числе и у онкологических больных [1, 4]. Метод лечения злокачественных новообразований ВМП, новизна которого заключается в одновременном и синхронном воздействии на все органы и системы больного вращающимся, плавно изменяющимся по амплитуде магнитным полем разработан в КубГМУ [5].

Исследованиями Лебеда Е.В. [2007] показано, что ВМП ещё и обладает радиомодифицирующим действием, его использование в сочетании с лучевой терапией в предоперационном периоде улучшает клинические факторы прогноза и объективный эффект лечения, улучшается общая и безрецидивная выживаемость больных РМЖ.

Цель исследования. Актуальной проблемой в онкологии является поиск и разработка новых схем и методик лечения больных с болезненными костными метастазами РМЖ. Целесообразно было изучить и выявить преимущества сочетанного лечения РМЖ с метастазами в кости, используя ВМП и лучевую терапию.

Материал и методики исследования

В исследование включены наблюдения за 163 больными с болезненными костными метастазами РМЖ. Методом рандомизации из этих пациентов было сформировано две группы – одна основная, состоящая из 80 пациенток, и вторая контрольная из 83 больных.

Средний возраст больных для контрольной группы был равен $56,9 \pm 6,0$ лет (разброс от 52 до 62 лет), для опытной – $56,6 \pm 6,7$ лет (разброс от 51 до 62 лет) ($p > 0,10$).

Локализация метастазов до начала лечения для контрольной группы выглядела следующим образом. Болезненные костные метастазы локализовались в позвонках у 33 больных, в костях тазобедренного сустава – у 18-ти, в костях таза – у 10-ти, в костях крестца – у 6-ти, в плече – у 4-х, в бедре – у 6-ти, в ребре – у 6-ти. В основной группе локализация метастазов была следующей: в позвонках – у 37 больных, в костях тазобедренного сустава – у 17 женщин, в костях таза – у 7 пациенток, в крестце – у 8 больных, в плече – у 1-й больной, в бедре – у 5 женщин, в ребре – у 5 пациенток.

Для лечебного воздействия магнитное поле, которое использовалось нами в работе, имело следующие параметры: *индукция при* максимальном значении – 2,2 мТ, частота вращения – 6000 об/мин, длительность периода изменения индукции от нуля до максимума и обратно *до* нуля (1 цикл) = 120 с. Продолжительность процедуры – 50 мин (25 циклов).

При предоперационной γ -терапии использовали одно- или двухполюсные варианты фотонной терапии (1,2–6 Мэв). Различные отделы позвоночника чаще облучали с одного прямого заднего поля, любую половину таза – с переднего и заднего противолежащих полей, а крестец, в случае изолированного его поражения, – с двух боковых направлений под углом 45–50°. Учитывая нередко возникающую потребность в последовательном облучении нескольких смежных областей, границы полей располагали во время рентгеновской симуляции в зоне однозначных костных ориентиров. Использовали вариант облучения – 20 Гр за 4-е фракции по 5,0 Гр.

Сочетанная методика лечения болезненных костных метастазов соответствовала патенту на изобретение № 2421256 «Способ лечения метастазов злокачественных новообразований в кости» (авторы: Бахмутский Н.Г., Василенко И.Н.). Использовали на первом этапе осуществление воздействия вращающимся магнитным полем, модулированным по амплитуде. Абсолютная величина вектора магнитной индукции магнитного поля в начале цикла имела нулевое значение, затем плавно увеличивалась до 2,2 мТ и после этого плавно уменьшалась до достижения к концу цикла нулевого значения. Длительность цикла составляла 2 минуты, длительность процедуры – 40 минут. Процедуры проводили ежедневно курсом 10 процедур. Затем метастазы подвергали облучению, методика облучения соответствовала вышеописанной. После окончания облучения осуществляли повторное воздействие магнитным полем в том же режиме – 30 процедур.

Для оценки объективного эффекта использовали рекомендации RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Критерии ответа солидных опухолей). В них полная ремиссия определяется как исчезновение всех целевых опухолевых очагов, подтвержден-

ная более чем через 4 недели. Частичная ремиссия подразумевает уменьшение суммы всех максимальных размеров целевых образований более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное более чем через 4 недели. Стабилизация заболевания характеризуется отсутствием частичной ремиссии и прогрессирования заболевания. Прогрессирование в свою очередь определяется как увеличение более чем на 20% суммы максимальных размеров целевых очагов либо появление новых.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение распределений частот критериев RECIST в контрольной и основной группах проводили в различные сроки наблюдений – 8, 12 и 20 недель от начала лечения. Данные частот критериев RECIST для контрольной группы приведены в табл. 1. Анализируя табл. 1, отметим, что полная ремиссия для контрольной группы на различных сроках наблюдения не выявлена.

Частичная ремиссия через 8 недель отмечена у 42 женщин, через 12 недель – у 34 пациенток и через 20 – у 29 больных; стабилизация зарегистрирована через 8 недель – у 41 больной, через 12 – у 41 женщины, через 20 недель – у 29 пациенток. Прогрессирование соответственно через 8 недель у больных не отмечено, через 12 недель зарегистрировано у 8 пациенток, через 20 недель – у 15 женщин.

Через 8 недель после лечения в контрольной группе не наблюдали пациентов с полной ремиссией и прогрессированием. Частичная ремиссия (относительная частота – 50,6%) и стабилизация (относительная частота – 49,4%) выявлены у больных через 8 недель от начала лечения в равных долях. Через 12 недель в контрольной группе выявлены пациенты с прогрессированием (относительная частота – 9,6%). Различия распределений частот для выборок в срок 8 и 12 недель статистически значимо, так как $p_1 = 0,001 < 0,05$. Также статистически значимо различие между сроками наблюдения в 8 недель и 20 недель ($p_2 = 0,006 < 0,05$), когда доля прогрессирования увеличивается до 18,1%. Не выявлено статистически значимого различия между распределениями частот критериев RECIST для сроков 12 недель и 20 недель ($p_3 = 0,610 > 0,05$).

Для основной группы результаты объективного эффекта по частоте критериев RECIST приведены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что в основной группе, где в процессе лечения использовалось кроме лучевой терапии вихревое магнитное поле (ВМП), полная ремиссия отмечена через 8 недель у 8 больных, через 12 недель – у 11 женщин, через 20 недель – у 15 пациенток. Частичная ремиссия

зарегистрирована через 8 недель у 42 больных, через 12 недель – у 48 женщин, через 20 недель – у 49 пациенток. Стабилизация после 8 недель отмечена у 30 больных, че-

рез 12 недель – у 21 женщины, через 20 недель – у 16 пациенток. В основной группе больных в течение 20 недель лечения прогрессирования заболевания не отмечено.

Таблица 1

Частота наблюдений по критериям RECIST в контрольной группе на различные временные моменты

Критерии RECIST	Время наблюдения после лечения						Критерий Вилкоксона
	8 недель		12 недель		20 недель		
	Частота наблюдений						
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Полная ремиссия	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,006$ $p_3 = 0,610$
Частичная ремиссия	42	50,6%	34	41,0%	39	47,0%	
Стабилизация	41	49,4%	41	49,4%	29	34,9%	
Прогрессирование	0	0,0%	8	9,6%	15	18,1%	
Всего	83	100.0%	83	100.0%	83	100.0%	

Примечание. Где p_1 – уровень достоверности различия между выборками для 8 недель и 12 недель, p_2 – уровень достоверности различия между выборками для 8 недель и 20 недель, p_3 – уровень достоверности различия между выборками для 12 недель и 20 недель.

Таблица 2

Частота наблюдений по критериям RECIST в основной группе на различные временные моменты

Критерии RECIST	Время наблюдения после лечения						Критерий Вилкоксона
	8 недель		12 недель		20 недель		
	Частота наблюдений						
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Полная ремиссия	8	10,0%	11	13,8%	15	18,8%	$p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,0001$ $p_3 = 0,008$
Частичная ремиссия	42	52,5%	48	60,0%	49	61,2%	
Стабилизация	30	37,5%	21	26,2%	16	20,0%	
Прогрессирование	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Всего	80	100,0%	80	100,0%	80	100,0%	

Примечание. Где p_1 – уровень достоверности различия между выборками для 8 недель и 12 недель, p_2 – уровень достоверности различия между выборками для 8 недель и 20 недель, p_3 – уровень достоверности различия между выборками для 12 недель и 20 недель.

В основной группе через 8 недель после лечения не наблюдали пациентов с прогрессированием болезни. Распределение частот критериев «полная ремиссия» (относительная частота – 10,0%), «частичная ремиссия» (относительная частота – 52,5%) и «стабилизация» (относительная частота – 37,5%), выявленное у больных в этот срок наблюдения, статистически значимо отличается от распределения частот для срока 12 недель ($p_1 = 0,002$) и для срока 20 недель ($p_2 = 0,0001$) (табл. 2). В срок через 12 недель в основной группе также регистрировали пациентов с полной ремиссией (относительная частота – 13,8%), частичной ремиссией (относительная частота – 60,0%)

и стабилизацией (относительная частота – 26,2%). В срок через 20 недель в основной группе регистрировали пациентов с полной ремиссией (относительная частота – 18,8%), частичной ремиссией (относительная частота – 61,2%) и стабилизацией (относительная частота – 20,0%). Различие распределений частот для выборок в срок 12 недель и срок 20 недель статистически значимо, так как $p_3 = 0,008 < 0,05$.

Заключение

Таким образом, в контрольной группе эффект лечебного действия сохраняется в основном, в первые 8–12 недель, а затем во многих случаях регистрируется

прогрессирование. На всех этапах наблюдения в контрольной группе полная ремиссия не отмечена.

Во все сроки наблюдения в основной группе не выявлено пациентов с грацией прогрессирования заболевания. В основной группе лечебный эффект сохраняется в течение всех сроков наблюдения с увеличением доли полной и частичной ремиссии в 1,3 раза, с 62,5% в срок через 8 недель до 80,0% в срок через 20 недель наблюдения.

Используя статистический критерий Уитни – Манна, мы сравнили распределение критериев RECIST, предварительно преобразованных в код, для каждого срока наблюдения между контрольной и основной группами. Выявлено, что для всех сроков наблюдения различие между распределениями в сравниваемых группах статистически значимо. К сроку 20 недель полной и частичной ремиссии в основной группе составила 80,0%, а в контрольной – только 47,0%, что в 1,7 раза меньше. К этому же сроку в основной группе пациенты с прогрессированием отсутствовали, а в контрольной группе они составляли долю, равную 18,1%.

Список литературы

1. Бахмутский Н.Г. Оценка противоопухолевой эффективности вихревого магнитного поля (ВМП) в экспериментальных и клинических условиях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 56 с.
2. Лебедь Е.В. Комплексное лечение рака молочной железы III «А» стадии (T1-2N2M0, T3N1-2M0) с применением вихревого магнитного поля: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2007.
3. Лукьянова Е.В. Сочетанная лучевая терапия костных метастазов рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 15 с.
4. Сердюк В.В. Магнитотерапия. Прошлое. Настоящее. Будущее. – Киев: Азимут-Украина, 2004. – 536 с.
5. Синицкий Д.А. А.С. 721953 СССР, МКИ А61, N1/42. Способ лечения злокачественных опухолей // Открытия, изобретения, товарные знаки. – 1982. – № 6. – С. 286.
6. Хмелевский Е.В., Паньшин Г.А., Добровольская Н.Ю., Большакова С.А. Поиск оптимальных доз и режимов дистанционного облучения метастазов в скелет при прогнозируемой продолжительности жизни больных более трёх месяцев // Вopr. онкол. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 380–386.
7. Colson J., Koyyalagunta D., Falco F.J., Manchikanti L. A systematic review of observational studies on the effectiveness of opioid therapy for cancer pain // Pain Physician. – 2011. – № 14. – E85-E102.
8. Deer T.R., Smith H.S., Burton A.W. et al. Comprehensive consensus-based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain // Pain Physician. – 2011. – № 14. – E283-E312.
9. Gnani M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial // Lancet Oncol. – 2011. – № 12. – P. 631–641.
10. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. et al. Chemotherapy with mitoxantrone, plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end point // J. Clin. Oncol. – 1996. – № 14. – P. 1756–1764.
11. van den Beuken-van Everdingen M.H., de Rijke J.M., Kessels A.G. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years // Ann. Oncol. – 2007. – № 18. – P. 1437–1449.
12. Wegener B., Schlemmer M., Stemmler J. et al. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients // BMC Musculoskeletal Disord. – 2012. – № 13. – P. 232.

References

1. Bahmutskij N.G. Ocenka protivopuholevoj jeffektivnosti vihevogo magnitnogo polja (VMP) v jeksperimentalnyh i klinicheskikh uslovijah: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2000. 56 p.
2. Lebed' E.V. Kompleksnoe lechenie raka molochnoj zhelezy III «A» stadii (T1-2N2M0, T3N1-2M0) s primeneniem vihevogo magnitnogo polja: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Rostov-na-Donu, 2007.
3. Luk'janova E.V. Sochetannaja luchejavaja terapija kostnyh metastazov raka molochnoj zhelezy: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2012. 15 p.
4. Serdjuk V.V. Magnitoterapija. Proshloe. Nastojashhee. Budushhee. Kiev: Azimut-Ukraina, 2004. 536 p.
5. Sinickij D.A. A.S. 721953 SSSR, MKI A61, N1/42. Spособ lechenija zlokachestvennyh opuholej // Otkrytija, izobretenija, tovarnye znaki. 1982. no. 6. pp. 286.
6. Hmelevskij E.V., Pan'shin G.A., Dobrovol'skaja N.Ju., Bol'shakova S.A. Poisk optimalnyh doz i rezhimov distancionnogo oblucheniya metastazov v skelot pri prognoziruemoj prodolzhitel'nosti zhizni bol'nyh bolee trjoh mesjacev // Vopr. onkol. 2012. T. 58, no. 3. pp. 380–386.
7. Colson J., Koyyalagunta D., Falco F.J., Manchikanti L. A systematic review of observational studies on the effectiveness of opioid therapy for cancer pain // Pain Physician. 2011. no. 14. E85-E102.
8. Deer T.R., Smith H.S., Burton A.W. et al. Comprehensive consensus-based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain // Pain Physician. 2011. no. 14. E283-E312.
9. Gnani M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial // Lancet Oncol. 2011. no. 12. pp. 631–641.
10. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. et al. Chemotherapy with mitoxantrone, plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end point // J. Clin. Oncol. 1996. no. 14. pp. 1756–1764.
11. van den Beuken-van Everdingen M.H., de Rijke J.M., Kessels A.G. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years // Ann. Oncol. 2007. no. 18. pp. 1437–1449.
12. Wegener B., Schlemmer M., Stemmler J. et al. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients // BMC Musculoskeletal Disord. 2012. no. 13. pp. 232.

Рецензенты:

Каде А.Х., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 14.10.2014.

УДК 616.12-039.71

РОЛЬ АКТИВНЫХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В СНИЖЕНИИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ, ОЦЕНЕННОГО ПО ШКАЛЕ SCORE

¹Беркинбаев С.Ф., ¹Мусагалиева А.Т., ²Мусаев А.Т., ²Ералиева Л.Т.,
¹Исабекова А.Х., ¹Кошумбаева К.М., ²Заикина С., ¹Тохтасунова С.В.,
¹Ибакова Ж.О., ¹Мекебекова Д.М., ¹Ахыт Б.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, Алматы;
²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы,
e-mail: musaev.dr@mail.ru

Цель исследования: изучить эффективность проведения профилактических мероприятий среди жителей сельской местности. Материалы и методы. Обследовано 493 жителя села Акбастау Алматинской области и 504 жителя с. Кенен Жамбылской области, 42 из них проведено обследование в катамнезе. С пациентами были проведены беседы о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Все пациенты прошли следующее обследование исходно и через 3 месяца наблюдения: определение антропометрических данных, ЭКГ, ЭХОКГ, определение липидного спектра крови, глюкозы крови. По результатам обследования пациентам проводились лечебно-профилактические мероприятия, направленные на коррекцию модифицируемых факторов риска ССЗ. Результаты исследования. Исходно нормальный индекс массы тела (ИМТ) отмечался у 6,9% обследованных лиц, через 3 месяца наблюдения у 10,3%. Средний уровень АД исходно был $159,3 \pm 3,2/93,4 \pm 3,3$ мм рт.ст. На фоне проводимой комбинированной медикаментозной терапии отмечено снижение среднего уровня АД до нормальных значений $129,5 \pm 3,3/80 \pm 0,9$ мм рт.ст. Целевой уровень АД ниже 140/90 мм рт.ст. достигнут у 65,5% пациентов. Исходно среди обследованных сельских жителей 34,5% составляли лица очень высокого и высокого риска по шкале SCORE, а через 3 месяца проведения лечебно-профилактической работы этот показатель снизился до 16,8%. Заключение. Активная санитарно-просветительская работа с сельским населением, адекватная медикаментозная терапия позволяют добиться позитивных клинико-гемодинамических изменений, коррекции модифицируемых факторов риска ССЗ, что способствует снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, шкала SCORE

THE ROLE OF ACTIVE PREVENTIVE MEASURES TO REDUCE THE RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS ACCORDING TO SCORE

¹Berkinbaev S.F., ¹Musagalieva A.T., ²Musaev A.T., ²Eralieva L.T.,
¹Isabekova A.K., ¹Koshumbaeva K.M., ²Zaikina S., ¹Tokhtasunova S.V.,
¹Ibakova Z.O., ¹Mekebekova D.M., ¹Akhyt B.

¹Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty;
²Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, e-mail: musaev.dr@mail.ru

Objective: to study the effectiveness of preventive measures among rural residents. Materials and Methods. 493 men from village Akbastau and 504 men from village. Kenen were examined, 42 of them were invited to the examination in catamnesis. The patients were interviewed about risk factors for cardio – vascular diseases. All patients underwent the following examination at baseline and after 3 months: the definition of anthropometric data, ECG, echocardiography, determination of blood lipid profile, blood glucose. According to the results of examination all patients underwent treatment and preventive measures aimed at correcting the modifiable risk factors for CVD. Results. At baseline the normal body mass index (BMI) was observed in 6,9% of surveyed individuals, after 3 months follow-up 10.3% had normal BMI. Mean blood pressure at baseline was $159,3 \pm 3,2/93,4 \pm 3,3$ mm Hg. After 3 month treatment with combined drug therapy the average level of blood pressure became $129,5 \pm 3,3/80 \pm 0,9$ mm Hg. Target BP levels below 140/90 mm Hg was achieved in 65,5% of patients. Initially, 34,5% were persons of very high and high risk according to the SCORE, and after 3 months of treatment and observation this figure fell to 16,8%. Conclusion. Active health education work with the rural population, adequate medical therapy can achieve positive clinical and hemodynamic changes, correction of modifiable cardiovascular risk factors, thereby reducing the risk of death from cardiovascular disease.

Keywords: cardiovascular disease, risk factors, scale SCORE

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний постоянно находится в поле зрения исследователей многих стран ввиду своей социальной и экономической значимости.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой в странах Центральной и Восточной Европы.

Структура смертности от ССЗ неоднородна: она варьирует в зависимости от региона и места проживания (в сельской местности смертность выше). Это обусловлено разным социально-экономическим уровнем и доступностью ресурсов здравоохранения. Известно, что распространенность ССЗ

и смертность от них выше у лиц, имеющих низкий социально-экономический статус (низкий уровень образования и дохода), что связано с большей распространенностью факторов риска (курение, неправильное питание, избыточное потребление алкоголя) и недостаточной доступностью квалифицированной медицинской помощи [2].

В Республике Казахстан стабильно высокая сердечно-сосудистая смертность отмечалась в 2000–2007 годах. Ежегодно умирало более 80 тыс. больных с болезнями сердца и сосудов. Основной причиной смертности были различные проявления ишемической болезни сердца. В эти годы летальность от инфаркта миокарда по республике колебалась от 17 до 20%.

В настоящее время в Казахстане вопросам развития кардиологической службы уделяется большое внимание. Реализация Государственной Программы реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан (2005–2010 гг.), Отраслевой Программы развития кардиологической и кардиохирургической помощи в Республике Казахстан (2007–2009 гг.) способствовали снижению смертности от болезней системы кровообращения (БСК) с 535,5 на 100 тыс. населения в 2005 году до 309,6 на 100 тыс. населения в 2011 году [3].

В настоящее время проводится работа по дальнейшему совершенствованию кардиологической службы в ходе реализации Государственной Программы развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 годы. По данным 2012 г. смертность от БСК составила 251,88 на 100 тыс. населения. Целевыми индикаторами этой программы являются увеличение продолжительности жизни населения и снижение общей смертности. Для достижения этих задач существенное внимание уделяется проведению мероприятий, направленных, в первую очередь, на снижение сердечно-сосудистой смертности, усиление профилактики хронических неинфекционных заболеваний, прежде всего БСК.

Наиболее серьезной проблемой на сегодняшний день является состояние здоровья сельского населения страны. Это связано с низкой плотностью населения, удаленностью от крупных медицинских центров, слабой материально-технической базой медицинских учреждений на селе, большим радиусом их обслуживания [4].

ССЗ тесно ассоциированы с особенностями образа жизни и связанными с ним факторами риска, которые, наряду с генетическими особенностями, способны ускорять развитие заболеваний. Наибольший вклад в преждевременную смертность на-

селения вносят: артериальная гипертония, дислипидемия, курение, недостаточное потребление овощей и фруктов, избыточная масса тела, избыточное потребление алкоголя и гиподинамия [2].

Опыт зарубежных стран и результаты крупных контролируемых профилактических программ убедительно показывают, что активная пропаганда здорового образа жизни (ЗОЖ) и эффективный контроль за факторами риска приводят к значительному снижению частоты новых случаев ССЗ, осложнений и смертей от них [5].

Цель исследования – изучить эффективность проведения профилактических мероприятий среди жителей сельской местности.

Материалы и методы исследования

На первом этапе исследования было обследовано 493 жителя села Акбастау Алматинской области и 504 жителя с. Кенен Жамбылской области старше 18 лет. В результате обследования установлено, что у 81,1% жителей имеются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Среди мужчин наиболее часто встречается такой фактор риска (ФР), как курение (37,9%), среди женщин – избыточная масса тела (53,3)%. Распространенность артериальной гипертонии составила 41,22%, антигипертензивную терапию по утвержденным стандартам лечения принимают только 7,2% жителей [1]. На втором этапе исследования лицам, имеющим факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, были розданы приглашения для участия в исследовании. Принять участие в исследовании изъявили желание 42 жителя с. Акбастау.

Среди включенных в исследование 76,2% составили лица в возрасте от 40 до 65 лет, 21,4% – старше 65 лет; женщин было 66,7%.

С пациентами были проведены беседы о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, важной роли здорового образа жизни в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Во время приема врачи акцентировали внимание обследуемых на имеющиеся у них факторы риска и по шкале SCORE демонстрировали возможность снижения риска развития фатальных событий при коррекции модифицируемых ФР.

Все пациенты были осмотрены кардиологами и прошли следующее обследование исходно и через 3 месяца наблюдения: определение антропометрических данных, ЭКГ, ЭХОКГ, определение липидного спектра крови, глюкозы крови. По результатам обследования пациентам проводились лечебно-профилактические мероприятия, направленные на коррекцию модифицируемых факторов риска ССЗ.

Результаты исследования и их обсуждение

Усилия службы здравоохранения должны концентрироваться на коррекции модифицируемых факторов риска: курение, избыточная масса тела, гиподинамия, дислипидемия, артериальная гипертония, сахарный диабет. Мы проанализировали частоту встречаемости модифицируемых факторов риска в обследованной группе (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости факторов риска ССЗ

ИМТ (индекс массы тела) > 25 кг/м ²	ОТ (окружность талии) > 94 мужчи- ны > 80 женщины	САД (систоличе- ское артериальное давление) > 140	ОХС (общ. хо- лест.) > 5 ммоль/л	Куре- ние	Глюкоза > 6 ммоль/л
90,5 %	92,9 %	83,3 %	40,5 %	16,7 %	21,4 %

Как видно из табл. 1, наиболее распро-
страненным фактором риска среди обследо-
ванных лиц была избыточная масса тела
(90,5 %), причем доминирует абдоминаль-
ный тип ожирения.

Анализ антропометрических данных по-
казал, что в обследованной группе среднее
значение индекса массы тела превышает

нормальные значения (20–25 кг/м²) и состав-
ляет $33,0 \pm 1,2$ кг/м², причем у женщин дан-
ный показатель несколько выше, чем у муж-
чин. Средние значения окружности талии
и отношения окружности талии к окружно-
сти бедер превышают нормальные значения
и свидетельствуют о наличии абдоминаль-
ного характера отложения жира (табл. 2).

Таблица 2

Средние значения антропометрических показателей

Пол	ИМТ	ОТ	ОТ/ОБ (окружность бедра)
Оба пола	$33,0 \pm 1,2$	$104,9 \pm 2,9$	$1,1 \pm 0,1$
Мужчины	$32,2 \pm 1,5$	$107,4 \pm 3,6$	$1,2 \pm 0,2$
Женщины	$33,4 \pm 1,6$	$103,6 \pm 3,8$	$1,05 \pm 0,1$

Врачами были проведены лекции о здо-
ровом образе жизни, о вреде факторов ри-
ска и необходимости борьбы с модифи-
цируемыми факторами риска. С каждым
пациентом проведены индивидуальные
беседы с демонстрацией по шкале SCORE

возможности снижения риска развития фа-
тальных событий при коррекции модифи-
цируемых ФР. В результате проведенной
работы при контрольном обследовании че-
рез 3 месяца отмечена положительная дина-
мика (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения

ИМТ	Оба пола		Женщины		Мужчины	
	исходно	3 мес.	исходно	3 мес.	исходно	3 мес.
< 25 кг/м ²	6,9 %	10,3 %	10,5 %	10,5 %	0	10 %
> 25 кг/м ² < 30 кг/м ²	24,2 %	27,6 %	15,8 %	26,3 %	40 %	30 %
> 30 кг/м ²	68,9 %	62,1 %	73,7 %	63,5 %	60 %	60 %

Из таблицы следует, что исходно
у 24,2 % обследованных лиц наблюдалась
избыточная масса тела, а ожирение отме-
чено в 68,9 % случаев. Среди мужчин 60 %
страдали ожирением; среди женщин ожире-
нием страдали 73,7 %.

При контрольном осмотре через три
месяца отмечена положительная динами-

ка: увеличилось количество пациентов
с нормальным ИМТ, уменьшилось число
лиц, страдающих ожирением (они переш-
ли в группу пациентов с избыточной мас-
сой тела); при этом в группе с ожирением
уменьшилось число лиц с III степенью
ожирения, увеличилось число пациентов
с I степенью ожирения (табл. 4).

Таблица 4

Распределение обследованных лиц с ожирением в зависимости от степени ожирения

Степени	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	исходно	3 мес.	исходно	3 мес.	исходно	3 мес.
I	35 %	50 %	33,3 %	66,7 %	35,7 %	41,6 %
II	45 %	33,3 %	66,7 %	33,3 %	35,7 %	33,3 %
III	20 %	16,7 %	0	0	28,6 %	25 %

Таким образом, динамический анализ антропометрических данных свидетельствует о положительных изменениях среди лиц, страдающих избыточной массой тела и ожирением, что, по-видимому, является результатом бесед, проведенных с пациентами о роли факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Одним из важных модифицируемых факторов риска развития ССЗ является артери-

альная гипертензия. Среди обследованных нормальный уровень АД отмечен только у 6,9%; у 34,5% лиц выявлена 1 степень АГ, у 27,6% – 2 степень АГ, у 31% – 3 степень АГ.

Средний уровень АД исходно был $159,3 \pm 3,2/93,4 \pm 3,3$ мм рт.ст. На фоне проводимой комбинированной медикаментозной терапии отмечено снижение среднего уровня АД до нормальных значений $129,5 \pm 3,3/80 \pm 0,9$ мм рт.ст. (табл. 5).

Таблица 5

Динамика средних значений артериального давления

Пол	САД		р	ДАД (диастолическое артериальное давление)		р
	исходно	3 мес.		исходно	3 мес.	
Оба пола	$159,3 \pm 3,2$	$129,5 \pm 3,3$	$< 0,05$	$93,4 \pm 3,3$	$80 \pm 0,9$	$< 0,05$
Мужчины	$156 \pm 3,6$	$130,5 \pm 3,4$	$< 0,05$	$93 \pm 2,3$	$84,5 \pm 2,2$	$< 0,05$
Женщины	$161,05 \pm 3,8$	$128,9 \pm 3,5$	$< 0,05$	$93,7 \pm 1,2$	$81,1 \pm 1,3$	$< 0,05$

Целевой уровень АД ниже 140/90 мм рт.ст. достигнут у 65,5% пациентов, у 27,5% лиц АД снизилось до 140/90 мм рт.ст., у 6,8% пациентов цифры АД оставались высокими, несмотря на проводимую комбинированную фармакотерапию.

Анализ динамики показателей липидного спектра крови не выявил достоверных изменений липидного спектра крови на

фоне терапии, что, вероятно, связано с малой продолжительностью лечения и наблюдения.

Согласно современным рекомендациям по профилактике ССЗ нами был оценен 10-летний риск возможных фатальных сердечно-сосудистых событий среди обследованных сельских жителей старше 40 лет по шкале SCORE (табл. 6).

Таблица 6

Риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE у обследованных сельских жителей

Степень риска	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	исходно	3 мес.	исходно	3 мес.	исходно	3 мес.
Низкий риск (< 1)	13,8%	20,7	0	0	21%	31,5%
Средний риск ($\geq 1 - < 5$)	51,7%	62,1	30%	60%	63,2%	63,2%
Высокий риск ($\geq 5 - < 10$)	24,1%	13,8	40%	30%	15,8%	5,3%
Очень высокий риск (≥ 10)	10,4%	3,4	30%	10%	0	0

Исходно среди обследованных сельских жителей 34,5% составляли лица очень высокого и высокого риска, а через 3 месяца проведения лечебно-профилактической работы этот показатель снизился до 16,8%. Среди мужчин возросло количество лиц среднего риска в 2 раза за счет перехода в эту группу лиц высокого риска. Среди женщин также отмечаются положительные тенденции: увеличение количества лиц

в группе низкого и уменьшение количества лиц в группе высокого риска.

Заключение

Активная санитарно-просветительская работа с сельским населением, адекватная медикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний позволяют добиться позитивных клинико-гемодинамических изменений, коррекции модифицируемых

факторов риска ССЗ, что способствует снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. Беркинбаев С.Ф., Мусагалиева А.Т., Мусаев А.Т. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди сельского населения по данным скрининга // Наука и мир. – 2014. – № 2(6). – С. 128–132.
2. Всемирная Организация здравоохранения / Центр СМИ // Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень № 317, март 2013. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>.
3. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2011 г. Статистический сборник. – Астана, 2012.
4. Калжеков Т.К. Медико-социальная оценка состояния здоровья сельского населения Республики Казахстан: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Алматы, 1994. – 48 с.
5. Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики // Профилактическая медицина. – 2009. – Т.12, № 6. – С. 3–7.

References

1. Berkinbaev S.F., Musagalieva A.T., Musaev A.T. *Nauka i mir*, 2014, no. 2(6), pp. 128–132.
2. World Health Organization/ Media center/ cardiovascular diseases. Fact sheet no. 317, March 2013. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en>.
3. *Zdorov'e naselenija Respubliki Kazakhstan i dejatel'nost' organizacij zdravooxranenija v 2011. Statisticheskij sbornik*. 2012.
4. Kalzhekov T.K. *Mediko-social'naja ocenka sostojanija zdorov'ja sel'skogo naselenija Respubliki Kazakhstan: Avtoref. diss. dokt. med. nauk.*, Almaty, 1994, pp. 48.
5. Oganov R.G., Maslennikova G.Ja. *Profilakticheskaja medicina*, 2009, T.12, no.6, pp. 3–7.

Рецензенты:

Байтасова Н.Б., д.м.н., профессор, НИИ кардиологии, г. Алматы;
Ердесова К.Е., д.м.н., профессор, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы.
Работа поступила в редакцию 02.10.2014.

УДК 616-002.5:614.253.1/.5

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ

Ваганова У.С.*ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Ижевск, e-mail: uliana_vaganova@yahoo.com*

Проведен анализ заболеваемости туберкулезом у медицинских работников в Удмуртской республике за 10 лет (2002–2011 гг.). В работе были определены факторы и группы риска заболевания туберкулезом работников медицинских учреждений. Анализ данных показал, что в большинстве случаев контакт с источником туберкулезной инфекции установить не удастся, примерно половина всех случаев заболевания туберкулезом среди медицинских работников приходится на производственный контакт. Нами изучена заболеваемость работников противотуберкулезной службы. Мы сравнили динамику результатов кожной пробы с препаратом Диаскинтест и с классическим туберкулином у сотрудников противотуберкулезной службы Удмуртской республики. Анализируя полученные результаты, можно сделать предварительные выводы о том, что данную категорию лиц необходимо отнести к группе повышенного риска по заболеванию туберкулезом, в которой необходимо проводить комплекс тщательных медицинских мероприятий, направленных на выявление туберкулеза.

Ключевые слова: заболеваемость туберкулезом, работники медицинских учреждений, группы риска, профессиональные заболевания, противотуберкулезная служба, туберкулиновая проба, Диаскинтест

STATE OF HEALTH OF MEDICAL EMPLOYEES IN ANTITUBERCULOUS SERVICE

Vaganova U.S.*Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, e-mail: uliana_vaganova@yahoo.com*

We have done the analysis of incidence by tuberculosis at medical workers in the Udmurt Republic in 10 years (2002–2011). In work factors and groups of risk of a disease were defined by tuberculosis of employees of medical institutions. The analysis of data showed that in most cases contact with a source of a tubercular infection does not manage to be come into, about a half of all cases of tuberculosis among medical workers is the share of production contact (a ground mass employees of antituberculous service). On the basis of these conclusions we compared dynamics of skin test to the preparation Diaskintest and to a classical tuberculin at the staff of antituberculous service of the Udmurt Republic. Analyzing received result it is possible to draw preliminary conclusions that this category of persons needs to be referred to group of risk on a disease of tuberculosis and it has to pass regularly careful medical examination on tuberculosis with preparation Diaskintest. On the basis of the done work we drew the following conclusions. Incidence of medical employees in Udmurt Republic is above incidence of the population of the republic. In structure of clinical forms of manifestation of epidemic process of tuberculosis at employees of medical institutions the infiltrative pulmonary tuberculosis prevails. Establishments of the highest risk on incidence of tuberculosis of employees are establishments of antituberculous service and they have to pass regularly careful medical examination on tuberculosis with preparation Diaskintest application.

Keywords: incidence of tuberculosis, employees of medical institutions, groups of risk, occupational diseases, antituberculous service, tuberkulinovy test, Diaskintest

На протяжении последних 10 лет (2002–2011 гг.) отмечался стабильно высокий уровень заболеваемости туберкулезом населения РФ, составив в среднем за указанный временной период 82,2 на 100 тыс. населения, что в 3 раза превышает аналогичный показатель, регистрируемый в странах Европейского региона [14].

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Удмуртской республике (УР) нестабильная. Несмотря на то, что с 2002 г. наметилась тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом, в 2011 г. данный показатель вырос на 4,2% и составил 67,6 на 100 тыс. населения. Среднее значение заболеваемости туберкулезом населения республики за 10 лет составило 78,6 на 100 тыс. человек [2].

Медицинские работники (первый класс профессионального риска) занимают лиди-

рующее положение по профессиональным заболеваниям. По роду своей деятельности на медицинский персонал действует комплекс факторов физической, химической, биологической природы, а также высокое нервно-эмоциональное напряжение [1, 6, 12]. К многочисленной группе профессиональных болезней медицинских работников от воздействия биологических факторов относятся: инфекционные и паразитарные заболевания, однородные с той инфекцией, с которой работники находятся в контакте во время работы.

Первое место в структуре заболеваний медперсонала стабильно занимают инфекционные патологии (от 75,0 до 83,8%), второе – аллергические заболевания (от 6,5 до 18,8%), на третьем месте – интоксикации и заболевания опорно-двигательного аппа-

рата [10]. Среди инфекционной патологии как причины регистрируемых профессиональных заболеваний туберкулёз органов дыхания занимает первое ранговое место, на его долю приходится более половины всех случаев (50,4–67,9%) [6].

Заболеваемость туберкулезом персонала противотуберкулезных учреждений от 4 до 18 раз, а работников судебно-медицинской экспертизы в 50 раз выше показателей заболеваемости населения РФ [5].

Общепризнано, что первостепенное значение для борьбы с туберкулезом имеют профилактика и раннее выявление заболевания. Первый контакт с туберкулезной инфекцией всегда заканчивается инфицированием и только в ряде случаев – заболеванием. Заражение работников медицинских учреждений (РМУ) туберкулезом может произойти как в противотуберкулезных учреждениях, так и в лечебных учреждениях общей лечебной сети. В современных условиях единственным методом, позволяющим идентифицировать туберкулезную инфекцию и выявить туберкулёз на раннем этапе, является туберкулинодиагностика [4].

Диагностическая роль туберкулиновой пробы ограничена субъективной оценкой размера папулы, сложностью дифференциальной диагностики с поствакцинальной аллергией в условиях повторных БЦЖ-вакцинаций, когда возможны ложноположительные результаты. Отрицательный результат такого теста не достаточен для полного исключения туберкулезной инфекции, в особенности при иммунодефицитных состояниях. Экономические расчеты показывают высокую затратность массовой туберкулинодиагностики [7].

Еще одним тестом, применяемым для диагностики туберкулезной инфекции, является иммунологический тест с гамма-интерфероном (QuantIFERON TB Gold In Tube). Этот иммунологический тест основан на высвобождении *in vitro* гамма-интерферона, т.е. на определении количества Т-лимфоцитов, продуцирующих гамма-интерферон при контакте со специфическими антигенами микобактерии туберкулеза [13]. Но, учитывая тот факт, что постановка тестов *in vitro* технически сложна, требует забора крови из вены и высокой квалификации персонала, применение данных тестов едва ли возможно при массовом скрининге на туберкулезную инфекцию.

В России разработан новый реагент для кожного теста, предназначенный для скрининговой диагностики туберкулезной инфекции, – Диаскинтест. По результатам исследования ряда авторов установлена высокая специфичность данной внутри-

кожной пробы [4, 7]. Тест позволяет чётко дифференцировать иммунные реакции, обусловленные инфекцией *M. tuberculosis*, так как не вызывает гиперчувствительности замедленного типа, связанной с вакцинацией БЦЖ. Внедрение нового метода диагностики туберкулезной инфекции, обладающего высокой специфичностью, позволяет резко повысить уровень выявления туберкулёза. Препарат зарегистрирован в РФ. Регистрационное удостоверение Л СР-006435/08 от 11.08.2008 г. [3, 8].

Целью исследования явилась оценка состояния здоровья РМУ на основе изучения заболеваемости туберкулезом медицинских работников по данным иммунологических тестов.

Задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваемости туберкулезом у медицинских работников в Удмуртской Республике за 10 лет (2002–2011 гг.).

2. Определить структуру заболеваемости туберкулезом медицинских работников Удмуртской республики и определить профессиональные группы риска на туберкулёз.

3. Сравнить динамику кожной пробы с препаратом Диаскинтест и с классическим туберкулином у сотрудников противотуберкулезной службы.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ заболеваемости туберкулезом у медицинских работников УР на основании выкопировки статистических данных из отчетных документов (ф. № 8 «Сведения о заболевании активным туберкулёзом», ф. № 33 «Сведения о больных туберкулёзом», ф. № 089/у-туб. «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулёза, рецидива туберкулёза», ф. № 03-ТБ/у «Журнал регистрации больных туберкулёзом», медицинские карты стационарного больного), программа «Медицинская статистика» (формирование и контроль сводных отчетов по подчинению территориального органа, ф. № 30, ф. № 39, ф. № 40, ф. № 41, ф. № 42, ф. № 44, ф. № 45). Всего обработано 246 случаев заболевания туберкулёзом медицинских работников в УР за 2002–2011 гг. Для сравнения динамики кожной пробы с препаратом Диаскинтест и классическим туберкулином было обследовано 69 сотрудников БУЗ УР «Республиканская клиническая туберкулезная больница», из них 11 – врачи, 34 – средний медицинский персонал, 24 – младший медицинский персонал.

Результаты исследования и их обсуждения

Показатель заболеваемости туберкулезом среди медицинских сотрудников УР находится выше аналогичного показателя среди населения республики. Самые высокие показатели заболеваемости были зарегистрированы в 2004, 2006 и 2007 годах.

За последние три года наметилась тенденция к снижению заболеваемости туберкулёзом РМУ, достигнув максимума в 2007 г. – 89,9 на 100 тыс. РМУ, к 2011 г. она уменьшилась в 2,3 раза и составила 41,4 на 100 тыс.

Показатель заболеваемости медицинских работников противотуберкулезной службы нестабилен и значительно превышал таковой у медицинских работников в Удмуртской республике (таблица).

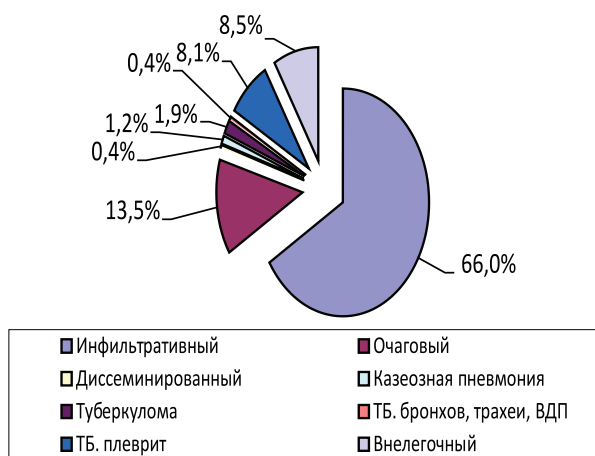
Заболеваемость туберкулезом медицинских работников по УР в сравнении с заболеваемостью населения в УР и в РФ за 2002–2011 гг. (на 100 тыс. человек)

Годы	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Мед. работники	64,5	60,6	78,8	66,9	74,3	89,9	69,0	40,4	43,1	41,4
Удмуртия МЗ	66,9	71,9	74,3	74,1	72,5	72,3	73,1	67,8	61,1	61,8

Анализ методов выявления туберкулёза у РМУ показал, что в 45,0% заболевание выявлялось по обращаемости, а в 55,0% – по данным профилактических осмотров. Несмотря на наличие правовых документов о кратности прохождения РМУ профилактических осмотров, лишь 67,0% медицинских работников проходили ФЛГ ежегодно, 23,0% проходили обследование 2 года назад и 10,0% не обследовались 3 года и более. Также имеет место и пропуск патологии. За 10 лет был выявлен 21 случай пропуска

патологии. Полученные данные свидетельствуют, как о низком уровне медицинской активности РМУ, так и о недостаточно хорошей организации профилактических осмотров в медицинских учреждениях.

В большинстве случаев (57,0%) контакт с источником туберкулезной инфекции установить не удаётся, но 40,0% приходится на производственный контакт (основную массу составляют работники противотуберкулезной службы) и 3,0% – бытовой контакт.



Структура клинических форм туберкулёза, впервые выявленного у РМУ в УР за 2002–2011 гг.

В структуре клинических форм туберкулёза у работников медицинских учреждений в УР ведущее место занимал инфильтративный туберкулёз – 66,0%, из них с выделением микобактерий туберкулёза – 31,1%. Среди бактериовыделителей был установлен распад легочной ткани более чем у половины (60,5%). На втором месте очаговый туберкулёз – 13,5%. Третье ранговое место занимали внелегочный туберкулёз (8,5%) и экссудативный плеврит туберкулезной этиологии (8,1%). На туберкулому лёгких, казеозную пневмонию и диссеминирован-

ный туберкулез приходилось по 1,9; 1,2 и 0,4% случаев соответственно.

Чаще всего среди медицинских учреждений УР по количеству заболевших туберкулёзом РМУ (2002–2011 гг.) заболевали сотрудники общей лечебной сети (ОЛС) (44,0%). Столь высокий удельный вес не случаен, поскольку именно учреждения ОЛС становятся первым пунктом обращения за медицинской помощью больных туберкулёзом, часть из которых до установления окончательного диагноза на обследовании и лечении чаще всего находятся

в терапевтических отделениях лечебно-профилактических учреждений.

Анализ данных туберкулинодиагностики позволил установить, что 72,7% результатов кожной пробы с препаратом Диаскинтест среди врачей были положительными и гиперэргическими, а отрицательная проба выявлена в 27,3% случаев. Обращает на себя внимание, что положительная проба Диаскинтест наблюдается у врачей, чей медицинский стаж превышает 10 лет. Отрицательные же пробы на тест в основном регистрируются у врачей со стажем работы в противотуберкулезной службе менее пяти лет. Среди среднего медицинского персонала положительные и гиперэргические реакции на Диаскинтест зарегистрированы в 52,8% случаев. Данный результат пробы также наблюдался среди средних медицинских работников, чей рабочий стаж превышал 10 лет. Среди младшего медицинского персонала положительные и гиперэргические реакции на пробу Диаскинтест составили 70,8%.

Проведенное нами исследование показало, что медицинские сотрудники противотуберкулезной службы в большом проценте случаев инфицированы вирулентной, активной микобактерией туберкулеза и их иммунитет находится в постоянном напряжении. Определяется прямая зависимость размера кожной пробы Диаскинтест от стажа работы в противотуберкулезной службе в сторону увеличения.

Работы по изучению эпидемиологических показателей и динамики размеров кожных проб в данной группе будут продолжаться нами и в дальнейшем. Планируется проведение аналогичных диагностических тестов в группе сравнения – среди медицинских работников непротивотуберкулезных учреждений.

Выводы

1. Показатель заболеваемости туберкулезом медицинских сотрудников УР находится выше заболеваемости населения республики.

2. Туберкулез у медицинских работников в большинстве случаев выявляется при профилактических осмотрах. Более чем у половины заболевших контакт с источником туберкулезной инфекции установить не удаётся.

3. В структуре клинических форм преобладает инфильтративная форма туберкулеза легких.

4. Учреждениями наиболее высокого риска по заболеваемости туберкулезом сотрудников являются учреждения фтизиатрической службы, и они должны регу-

лярно проходить тщательное медицинское обследование на туберкулез, в том числе с применением препарата Диаскинтест.

Список литературы

1. Амиров Н.Х. Труд и здоровье руководителей (гигиеническая, медико-социальная и психофизиологическая оценка условий трудовой деятельности и здоровья руководителей). – М.: Гэотар., 2002. – 135 с.
2. Добровольская Е.В., Глазкова И.В., Алиева Н.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Удмуртской Республике за 2011 г. Информационный бюллетень.
3. Киселев В.И. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-6 / В.И. Киселев, П.М. Барановский, С.А. Пупышев, И.В. Рудых // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4–6.
4. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под. ред. М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 2010. – 176 с.
5. Корначев А.С., Семина Н.А. Оценка риска и угроз внутрибольничного распространения туберкулеза среди различных групп медицинских работников Российской Федерации // Стерилизация и госпитальные инфекции. – 2007. – № 1 – С. 27–34.
6. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. – Самара: Офорт, 2009. – 232 с.
7. Кривошеева Ж.И., Современные стратегии в ранней диагностике и профилактике туберкулеза у детей // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции: сб. мат. II междунар. науч.-практ. конф. 12–13 мая 2011. – Гомель, 2011. – С. 113–115.
8. Литвинов В.И. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции / В.И. Литвинов, Л.В. Слогодская, П.П. Сельицкий, А.М. Шустер // Российский медицинский журнал. – М., 2009. – № 1.
9. Лысое А.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Плеханова М.А. Туберкулез у сотрудников противотуберкулезных диспансеров Омска: материалы 14-го национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2004. – С. 404.
10. Полушкина Е.Е., Газизуллина Р.В. Динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Удмуртской Республике // Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии на современном этапе. – Ижевск, 2007. – С. 13–16.
11. Примаков А.А., Плотникова Л.М. Заболеваемость туберкулезом медицинских работников и меры их социальной защиты // Проблемы туберкулеза. – 1992. – № 11. – С. 24–26.
12. Профессиональные болезни: Руководство для врачей / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Медицина, 1996. – Т. 1, 2.
13. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. CDC. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States // MMWR. – 2005. – Vol. 54. – P. 49–55.
14. demoscope.ru/weekly/2011. Сравнение заболеваемости туберкулезом в мире, Европейском регионе ВОЗ и в РФ. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в РФ. – М., 2010. – С. 54–60.

References

1. Amirov N.KH. *Trud i zdorove rukovoditelei* [Work and health of heads (hygienic, medico-social and psychophysiological assessment of conditions of labor activity and health of heads)]. Moscow, Geotar, 2002. 135 p.
2. Dobrovolskaya E.V., Glazkova I.V., Alieva N.A. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulozu v udmurtskoi respublike* [Epidemic situation on tuberculosis in the Udmurt Republic for 2011]. Newsletter.

3. Kiselev V.I., Baranovskii P.M., Pupishev S.A., Rudih I.V. *Molekulyarniya meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4–6. [The new skin test for tuberculosis diagnostics on the basis of recombinant ESAT-CFP protein]
4. Paltsev M.A. *Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest novie vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoi infektsii* [Skin test with the preparation «Diaskintest» – new possibilities of identification of a tubercular infection], Moscow, Meditsina, 2010, p. 176.
5. Kornachev A.S., Cemina N.A., *Sterilizatsia i gospitalnie infektsii*, 2007, no. 1, pp. 27–34 [Assessment of risk and threats of intrahospital distribution of tuberculosis among various groups of medical workers of the Russian Federation // Sterilization and hospital infections]
6. Kosarev B.V., Babanov S.A., *Pofessionalnie zabolevaniya meditsinskih rabotnikov* [Occupational diseases of medical workers]. Samara, Ofort, 2009, pp. 232.
7. Krivosheeva ZH.I. *Sbornuk materialov 2 Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Collection of materials of scientific and practical conference «Integrative approach to tuberculosis and HIV infection problems»]. Gomel, 2001, pp. 113–115.
8. Litvinov V.I., Slogotskaya L.V., Shuster A.M. *Rossiski meditsinski zhurnal*, 2009, no. 1.
9. Lisoe A.V., Mordik A.V., Ivanova O.G., Plekhanova M.A. *Materiali 14 hatsionalnogo kongressa po boleznyam organov dikhaniya «Tuberculos u sotrudnikov protivotuberkuloznikh dispenserov Omska»* [Tuberculosis at employees of antituberculous clinics of Omsk]. Moscow, 2004, pp. 404.
10. Polushkina E.E., Gazizullina R.V. *Actualnie vo-prosi ftiziatrit i pulmonologii na sovremennom etape*, 2007, pp. 13–16. 12. Incidence of tuberculosis of medical workers and measure of their social protection // Tuberculosis problems.
11. Primak A.A., Plotnikova L.M. *Problemi tyberculoza*, 1992, no. 11, pp. 24–26.
12. Izmerova N.F. *Professionalnie bolezni Rukovodstvo dlya vrachei* [Professional diseases: The management for doctors]. Moscow, Meditsina, 1996.
13. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. CDC. Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States // MMWR. 2005. Vol. 54. pp. 49–55.
14. *Sravnenie zabolevaemosti v mire Evropeiskom regione VOZ iv RF* (Comparison of incidence by tuberculosis in the world, the European region of WHO and in the Russian Federation.) Available at: <http://demoscope.ru/weekly/2011>.

Рецензенты:

Русских О.Е., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии, ИГМА, г. Ижевск;

Попова Н.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ИГМА, г. Ижевск.

Работа поступила в редакцию 15.10.2014.

УДК 616.62-008.222-055.2:616.1

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Вирясов А.В.

АНО НИМЦ «Геронтология», Москва;

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Саратов, e-mail: viryasov-1979@mail.ru, kateha007@bk.ru

Проведен сравнительный анализ наиболее часто встречающейся сопутствующей патологии у женщин с недержанием мочи в разных возрастных группах. Исследования проводились на базе четырех поликлиник, обслуживающих 205952 человека. Сопутствующая патология была изучена у 245 женщин среднего возраста с недержанием мочи и 251 женщины пожилого возраста. Из них среди женщин среднего возраста инвалидов 75,1% (184), пожилого возраста – 81,7% (205). Исследования показали: с возрастом пациентов увеличивается встречаемость сопутствующей патологии. Также, у женщин, страдающих недержанием мочи, в сравнительном аспекте определена распространенность таких гериатрических синдромов, как синдром гипомобильности, синдром мальнутриции, синдром когнитивных нарушений, синдром пролежней, обстипационный синдром, синдром падений, саркопении, болевой синдром, деменция, тревожно-депрессивный синдром, синдром нарушения сна, синдром старческой астении, психологические проблемы.

Ключевые слова: сопутствующая патология, недержание мочи, пожилой возраст

EPIDEMIOLOGY OF THE ACCOMPANYING PATHOLOGY IN WOMEN WITH THE URINE INCONTINENCE IN DIFFERENT AGE GROUPS

Viryasov A.V.

Independent non-profit organization Research medical center «GERONTOLOGY», Moscow;

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),

e-mail: viryasov-1979@mail.ru, kateha007@bk.ru

The comparative analysis of the most often found accompanying pathology in women with an urine incontinence in different age groups is carried out. Researches were conducted of four policlinics basis servin 205952 population. The accompanying pathology was studied at 245 women of middle age with an incontinence of urine and 251 elderly women. From them, women of average age of disabled people of 75,1% (184), advanced age – 81,7% (205). Researches showed that occurrence of the accompanying pathology increases with age patients. Also, in women with urine incontinence in comparative aspect prevalence of such geriatric syndromes as a hypomobility syndrome, a malnutrition syndrome, a syndrome of cognitive violations, a syndrome of decubitus, an obstipatsionny syndrome, a syndrome of falling, a sarkopeniye, a pain syndrome, dementia, a disturbing and depressive syndrome, a sleep disorder syndrome, a syndrome of a senile adynamy, psychological problems is defined.

Keywords: the accompanying pathology, an urine incontinence, elderly age

На настоящий момент, по мнению некоторых авторов [5], одним из самых распространенных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста, особенно у женщин, является недержание мочи, которое имеет место у 386–681 на 1000 женщин. Однако количество женщин, наблюдающихся и проходящих лечение у уролога по поводу недержания мочи, очень незначительное. Также не уделяется должного внимания сопутствующей патологии у женщин с недержанием мочи. Изучение эпидемиологии сопутствующей патологии у женщин с недержанием мочи, а также гериатрических синдромов позволит повысить эффективность оказания помощи данной категории пациентов и повысить качество их жизни [4, 6].

Цель исследования: изучить эпидемиологию сопутствующей патологии у женщин с недержанием мочи в разных возрастных группах.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе четырех поликлиник, обслуживающих 205952 человека. Поликлиники сопоставимы по структуре, состоят из нескольких отделений: терапевтических, хирургических (в т.ч. с кабинетами уролога), неврологических отделений, женских консультаций, а также кабинетов врачей-специалистов (кардиолога, пульмонолога, алерголога, инфекциониста, эндокринолога и др.).

Сопутствующая патология изучена у 245 женщин среднего возраста с недержанием мочи и 251 женщины пожилого возраста. Из них, среди женщин среднего возраста инвалидов 75,1% (184), пожилого возраста – 81,7% (205).

Результаты исследования и их обсуждение

Сопутствующая патология изучена у 245 женщин среднего возраста с недержанием мочи и 251 женщины пожилого возраста. Из них среди женщин среднего возраста инвалидов 75,1% (184), пожилого

возраста – 81,7% (205). Анализ наиболее часто встречающейся сопутствующей патологии у женщин с недержанием мочи показал следующее. Заболевания сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия диагностирована у 32,2% (79) женщин среднего возраста и 73,3% (184) пожилого возраста, ишемическая болезнь сердца – 20,8% (51) и 36,7% (92) соответственно, хроническая сердечная недостаточность – 37,1% (91) и 54,6% (137) соответственно; заболевания эндокринной системы: сахарный

диабет 2 типа – 26,1% (64) и 40,6% (102) соответственно, ожирение – 66,1% (162) и 89,2% (224) соответственно; дыхательная недостаточность отмечена у 11,8% (29) и 33,9% (85); хроническая венозная недостаточность – 34,3% (84) и 60,2% (151) соответственно; хроническая артериальная недостаточность – 20,4% (50) и 65,3% (164); остеоартроз суставов – 73,5% (180) и 92,0% (231) соответственно. Сопутствующая патология у женщин разных возрастов с недержанием мочи представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сопутствующие заболевания у женщин с недержанием мочи

Изученный параметр	Пациентки среднего возраста ($n = 245$)		Пациентки пожилого возраста ($n = 251$)	
	Абс.	%	Абс.	%
Наличие инвалидности	184	75,1	205	81,7
Наличие следующей патологии:				
Артериальная гипертензия	79	32,2	184	73,3
Сахарный диабет	64	26,1	102	40,6
ИБС	51	20,8	92	36,7
Хроническая венозная недостаточность	84	34,3	151	60,2
Хроническая артериальная недостаточность	50	20,4	164	65,3
Дыхательная недостаточность	29	11,8	85	33,9
Хроническая сердечная недостаточность	91	37,1	137	54,6
Остеоартроз суставов	180	73,5	231	92,0
Ожирение	162	66,1	224	89,2
Длительность анамнеза (лет)	$6,4 \pm 0,9$		$27,4 \pm 1,6$	

Сравнительный анализ наиболее часто встречающейся сопутствующей патологии показал следующее. С возрастом пациентов отмечено увеличение встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы (встречаемость ишемической болезни сердца увеличилась с 20,8% у женщин среднего до 36,7% у женщин пожилого возраста; артериальной гипертензии – с 32,2 до 73,3% соответственно; хроническая сердечная недостаточность – с 37,1 до 54,6% соответственно, дыхательной системы с 11,8 до 33,9% соответственно, эндокринной системы (встречаемость сахарного диабета 2 типа увеличилась с 26,1 до 40,6% соответственно; ожирения – с 66,1 до 89,1% соответственно). Встречаемость хронической венозной недостаточности увеличилась с 34,3% у женщин среднего возраста до 60,2% у женщин пожилого возраста, хронической артериальной недостаточности – с 20,4 до 65,3% соответственно, остеоартроза суставов – с 73,5 до 92,0% соответственно (табл. 1).

Таким образом, наше исследование доказало возраст-зависимое увеличение встречаемости различной сопутствующей патологии у женщин с недержанием мочи.

Эпидемиология распространенности гериатрических синдромов у пациенток разных возрастов с недержанием мочи

У пациенток, страдающих недержанием мочи, в сравнительном аспекте определена распространенность таких гериатрических синдромов, как синдром гипомобильности, синдром мальнутриции, синдром когнитивных нарушений, синдром пролежней, обстипационный синдром, синдром падений, саркопения, болевой синдром, деменция, тревожно-депрессивный синдром, синдром нарушения сна, синдром старческой астении, психологические проблемы (табл. 2).

Среди пациенток среднего возраста с недержанием мочи синдром гипомобильности диагностирован у $11,3 \pm 1,4$ пациенток (на 100 человек), находящихся на учете у уролога, и у $26,4 \pm 1,3$ пациенток, находящихся в учреждении круглосуточного пребывания, $p < 0,05$. Синдром мальнутриции – у $5,5 \pm 0,9$ и $12,7 \pm 1,4$ соответственно, $p < 0,05$; синдром когнитивных нарушений – $1,6 \pm 0,3$ и $2,5 \pm 0,4$ соответственно, $p < 0,05$; синдром пролежней – у $0,1 \pm 0,01$ и $0,4 \pm 0,02$ соответственно, $p < 0,05$;

обстипационный синдром – у $3,1 \pm 0,2$ и $3,2 \pm 0,1$ соответственно; синдром падений – у $7,1 \pm 0,3$ и $3,4 \pm 0,2$ соответственно, $p < 0,05$; саркопения – у $0,1 \pm 0,03$ и $0,2 \pm 0,01$ соответственно; болевой синдром – у $8,9 \pm 0,1$ и $16,4 \pm 0,2$ соответственно, $p < 0,05$; деменция – у $0,9 \pm 0,02$

и $0,9 \pm 0,03$ соответственно, тревожно-депрессивный синдром – $25,4 \pm 0,5$ и $31,4 \pm 0,4$ соответственно, $p < 0,05$; синдром нарушения сна – у $26,9 \pm 0,2$ и $32,1 \pm 0,5$ соответственно, $p < 0,05$; психологические проблемы отмечены у $71,6 \pm 0,3$ и $71,5 \pm 0,4$ соответственно.



Сравнительный анализ встречаемости сопутствующей патологии у женщин среднего и пожилого возраста с недержанием мочи

Таблица 2

Распространенность прочих гериатрических синдромов среди женщин с недержанием мочи (по данным амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений, в расчете на 100 человек)

Клинический гериатрический синдром	Средний возраст		Пожилые возраст	
	Поликлиники	Стационары	Поликлиники	Стационары
Синдром гипомобильности	$11,3 \pm 1,4$	$26,4 \pm 1,3^*, **$	$41,5 \pm 1,5^{**}$	$66,1 \pm 1,2^*, **$
Синдром мальнутриции	$5,5 \pm 0,9$	$12,7 \pm 1,4^*, **$	$31,6 \pm 0,8^{**}$	$17,8 \pm 1,5^*, **$
Синдром когнитивных дисфункций	$1,6 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,4^*, **$	$5,8 \pm 0,9^{**}$	$8,9 \pm 0,6^*, **$
Синдром пролежней	$0,1 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,02^*, **$	$0,5 \pm 0,02^{**}$	$0,8 \pm 0,01^*, **$
Обстипационный синдром	$3,1 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,1^{**}$	$6,5 \pm 0,3^{**}$	$6,4 \pm 0,2^{**}$
Синдром падений	$7,1 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,2^*, **$	$10,5 \pm 0,3^{**}$	$7,9 \pm 0,1^*, **$
Саркопения	$0,1 \pm 0,03$	$0,2 \pm 0,01^{**}$	$3,2 \pm 0,2^{**}$	$3,1 \pm 0,2^{**}$
Болевой синдром	$8,9 \pm 0,1$	$16,4 \pm 0,2^*, **$	$13,4 \pm 0,1^{**}$	$21,3 \pm 0,1^*, **$
Деменция	$0,9 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,03^{**}$	$1,7 \pm 0,1^{**}$	$1,7 \pm 0,2^{**}$
Тревожно-депрессивный синдром	$25,4 \pm 0,5$	$31,4 \pm 0,4^*, **$	$32,5 \pm 0,6$	$48,1 \pm 0,3^*, **$
Синдром нарушения сна	$26,9 \pm 0,2$	$32,1 \pm 0,5^*, **$	$37,1 \pm 0,3$	$49,1 \pm 0,2^*, **$
Синдром старческой астении	–	–	$2,2 \pm 0,2^{**}$	$2,1 \pm 0,1^{**}$
Психологические проблемы	$71,6 \pm 0,3$	$71,5 \pm 0,4$	$71,5 \pm 0,4$	$72,4 \pm 0,3$

Примечания: * $p < 0,05$ между пациентами одной возрастной группы (при сравнении амбулаторно-поликлинического и стационарного этапов); ** $p < 0,05$ между возрастными группами.

Среди пациенток старческого возраста с недержанием мочи синдром гипомобильности диагностирован у $41,5 \pm 1,5$ пациенток, находящихся на учете у уролога поликлиники, и $66,1 \pm 1,2$ пациенток, проходящих лечение в учреждениях круглосуточного пребывания, $p < 0,05$. Синдром мальнутриции отмечен у $31,6 \pm 0,8$ и $17,8 \pm 1,5$ пациенток соответственно, $p < 0,05$; синдром когнитивных дисфункций – у $5,8 \pm 0,9$ и $8,9 \pm 0,6$ соответственно, $p < 0,05$; синдром пролежней – у $0,5 \pm 0,02$ и $0,8 \pm 0,01$ соответственно, $p < 0,05$; обстипационный синдром – у $6,5 \pm 0,3$ и $6,4 \pm 0,2$ соответственно; синдром падений – у $10,5 \pm 0,3$ и $7,9 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,05$; саркопения – у $3,2 \pm 0,2$ и $3,1 \pm 0,2$ соответственно; болевой синдром – у $13,4 \pm 0,1$ и $21,3 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,05$; деменция – у $1,7 \pm 0,1$ и $1,7 \pm 0,2$ соответственно; тревожно-депрессивный синдром – у $32,5 \pm 0,6$ и $48,1 \pm 0,3$ соответственно, $p < 0,05$; синдром нарушения сна – $37,1 \pm 0,3$ и $49,1 \pm 0,2$ соответственно, $p < 0,05$; синдром старческой астении – у $2,2 \pm 0,2$ и $2,1 \pm 0,1$ соответственно; психологические проблемы отмечены у $71,5 \pm 0,4$ и $72,4 \pm 0,3$ соответственно.

Заключение

Таким образом, недержание мочи в пожилом и старческом возрасте не является изолированным состоянием, а часто сопровождается другими заболеваниями и ассоциировано с другими специфическими гериатрическими синдромами, такими как синдром гипомобильности, синдром мальнутриции, синдром когнитивных нарушений и другие. При этом наблюдается возраст-зависимое увеличение распространенности гериатрических синдромов у пациенток с недержанием мочи, а также увеличение встречаемости сопутствующих заболеваний. Все вышеизложенное диктует в будущем создание новых алгоритмов и моделей оказания помощи женщинам с недержанием мочи, предусматривающих участие и врачей-гериатров.

Список литературы

1. Бенца Т.М. Современное состояние проблемы мочевой инконтиненции и оптимизация гигиенического ухода // *Consilium medicum Ukraina*. – 2012. – № п1. – С. 20–23.
2. Гвоздев М.Ю. Недержание мочи в амбулаторной практике // *Земский врач* № 4. – 2012
3. Бабанина Г.А. Троспиум хлорид в лечении недержания мочи у пожилых пациентов // *consilium medicum*. – 2004. – № 12.
4. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. Старческая астения (Frailty) как концепция современной геронтологии // *Геронтология*. – 2013. – № 1.
5. Неймарк А.И., Раздорская М.В. Недержание мочи у женщин. – М., 2013. – 128 с.
6. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста // *Успехи геронтологии*. – 2013. – № 3. – С. 472–475.
7. Adedokun A.O., Wilson M.M. Urinary incontinence: historical, global, and epidemiologic perspectives // *Clin. Geriatr. Med.* – 2004. – Vol. 20. – № 3. – P. 399–407.
8. Serels S. The wet patient: understanding patients with overactive bladder and incontinence // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20. – № 6. – P. 791–801.

References

1. Bentsa T.M. *Consilium medicum Ukraina*, 2012, no 1, pp. 20–23.
2. Gvozdev M.Yu. *Zemskiy vrach*, 2012, no. 4.
3. Babanina G.A. *Consilium medicum*, 2004, no. 12.
4. Ilnitsky A.N., Proshchayev K.I. *Gerontologiya*, 2013, no. 1.
5. Neymark A.I., Razdorsky M.V. *Nederzhaniye mochi y zhenshin*, Moscow, 2013, 128 p.
6. Proshchayev K.I., Ilnitsky A.N., Krivetsky V.V., Varavin L.Yu., Kolpino L.V., Gorelik S.G., Fesenko V.V., Krivtsunov A.N. *Uspehi gerontologii*, 2013, no. 3, pp. 472–475.
7. Adedokun A.O. *Clin. Geriatr. Med.*, 2004, Vol. 20, no. 3, pp. 399–407.
8. Serels S. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2004, Vol. 20, no. 6, pp. 791–801.

Рецензенты:

Якушин М.А., д.м.н., профессор кафедры геронтологии и гериатрии, филиал, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, НКЦ Геронтологии, г. Москва;

Лукьянов А.А., д.м.н., доцент кафедры безопасности жизнедеятельности, УО «Полочский государственный университет», г. Новополоцк.

Работа поступила в редакцию 15.10.2014.

УДК 617.57:616.71-001.5-085

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ТРАВМАМИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

¹Гильмутдинова Л.Т., ²Кутлиахметов Н.С., ¹Сахабутдинова А.Р.¹Башкирский государственный медицинский университет,
НИИ восстановительной медицины и курортологии, Уфа;²Республиканский врачебно-физкультурный диспансер, Уфа, e-mail: vmk-ufa@bk.ru

Цель исследования: повышение эффективности медицинской реабилитации больных с травмами верхних конечностей. Под наблюдением находились 102 пациента с травмами верхних конечностей. Реабилитация проводилась с использованием новых реабилитационных комплексов (основная группа, 51 пациент). Комплекс реабилитации включал лечебную гимнастику, массаж, физиотерапию, механотерапию, пассивную разработку суставов на аппаратах Artromot, иглорефлексотерапию при упорных болях. Лица контрольной группы получали общепринятый лечебный комплекс (51 пациент). На фоне применения разработанного комплекса наблюдалось достоверное снижение интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли в основной группе с $6,8 \pm 1,9$ до $1,5 \pm 1,1$ баллов, что не наблюдалось в контрольной группе. По данным электронейромиографии выявлено, что применение разработанных реабилитационных комплексов у спортсменов основной группы способствовало улучшению показателей на 22,7%, отмечалось возрастание скорости проведения импульса по двигательным волокнам на 24,6% от исходных данных. Качество жизни по шкалам опросника SF-36 статистически значимо изменилось в основной группе на фоне применения разработанных реабилитационных комплексов по шкалам физического функционирования, интенсивности боли и социального функционирования. По данным опросника DASH у всех пациентов основной группы были выявлены достоверно значимые хорошие функциональные результаты ($5,2 \pm 2,46$) по сравнению с контрольной группой ($21,8 \pm 3,52$). При исследовании объема движений в плечевом, локтевом, лучезапястном суставах выявлено достоверное восстановление полной амплитуды движений в основной группе у 91,1 и у 62,3% в контрольной группе пациентов. Показано, что ранняя комплексная реабилитация больных с травмами верхних конечностей с применением разработанных комплексов повышает эффективность реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, травма верхних конечностей, качество жизни, физиотерапия, лечебная физкультура

MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH INJURIES UPPER EXTREMITIES

¹Gilmutdinova L.T., ²Kutliakhmetov N.S., ¹Sakhabutdinova A.R.¹Bashkir State Medical University, Research Institute of Restorative Medicine and Balneology, Ufa;²Republican medical physical health centre, Ufa, e-mail: vmk-ufa@bk.ru

Objective: to increase the effectiveness of medical rehabilitation of patients with injuries of the upper limbs. The study involved 102 patients with injuries of the upper limbs. Rehabilitation was carried out using new rehabilitation complexes (the main group, 51 patients). Complex rehabilitation included gymnastics, massage, physical therapy, mechanic therapy, passive joint development on devices Artromot, acupuncture. Individuals in the control group received conventional medical complex (51 patients). Against the background of the developed complex was a significant decrease in pain intensity on a visual analog pain scale in the main group with $6,8 \pm 1,9$ to $1,5 \pm 1,1$ points, which was not observed in the control group. According to electroneuromyography revealed that application developed rehabilitation facilities in the study group helped to improve performance by 22,7%, increase in the rate of the observed pulse motor fibers by 24,6% of the original data. Quality of life on the scale of the SF-36 was significantly changed in the main group on the background of the application developed rehabilitation complexes on scales of physical functioning, pain intensity and social functioning. According to the questionnaire DASH all patients of the group were found significantly important functional outcomes ($5,2 \pm 2,46$) compared with the control group ($21,8 \pm 3,52$). In the study of motion in the shoulder, elbow, wrist joints showed a significant recovery of the full range of motion in the main group at 91,1 and 62,3% in the control group of patients. Early comprehensive rehabilitation of patients with injuries to the upper extremities using the designed complexes increases the effectiveness of rehabilitation.

Keywords: rehabilitation, upper extremities trauma, quality of life, physiotherapy, physical training

Травматизм занимает 2-е место в структуре заболеваемости населения, травмы кисти составляют 1/3 в структуре всех повреждений опорно-двигательного аппарата. Временная нетрудоспособность и инвалидность при повреждении кисти остается высокой и имеет тенденцию к росту.

Полноценная функция верхней конечности имеет особое значение для че-

ловека как орган труда и тонкой координированной деятельности. Нарушения функционирования верхней конечности в результате травм приводят к значительному снижению качества жизни, причем поражение того или иного звена этой сложной многозвенной биомеханической системы приводит к нарушению функции всей руки.

Высокая частота повреждений кисти, показателей временной нетрудоспособности и инвалидности, значительный удельный вес неблагоприятных исходов определяют актуальность разработки новых оптимальных методов медицинской реабилитации данного контингента больных и инвалидов. Большая социально-экономическая значимость проблемы послужила предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Проведение адекватной медицинской реабилитации у данной категории пациентов позволяет восстановить функцию верхней конечности и обеспечить бытовую и профессиональную адаптацию, повысить качество жизни.

Цель исследования: повышение эффективности медицинской реабилитации больных с травмами верхних конечностей.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 102 пациента с травмами верхних конечностей. Наиболее часто повреждения встречались у лиц трудоспособного возраста – 35,7 лет. По видам травматизма преобладал бытовой (47,1 %), уличный (31,3), производственный (13,3), другие травмы составили 8,3 %.

Пациенты поступали на медицинскую реабилитацию в Республиканский врачебно-физкультурный диспансер из поликлиник и стационаров по направлению лечащего врача после консервативного или оперативного лечения для восстановления функции верхней конечности в постиммобилизационном периоде.

В зависимости от проводимой реабилитации больные методом простой рандомизации разделены на основную (ОГ) и контрольную (КГ) группы. У пациентов ОГ (51) комплекс реабилитации состоял из лечебной гимнастики, массажа, аппаратной физиотерапии (магнитотерапия, электростимуляция мышц, аппликации парафина и озокерита), механотерапии, пассивной разработки суставов на аппаратах Artromot. Для снятия длительных упорных болей применялась иглорефлексотерапия. Лица контрольной группы получали общепринятый лечебный комплекс, включающий массаж и лечебную гимнастику (51 пациент).

Реабилитация больных основной группы начиналась с массажа, теплового лечения. Лечебная гимнастика проводилась ежедневно, включала общеукрепляющие и специальные упражнения в течение 40 минут и дополнялась сеансами массажа и физиотерапии. Аппликации парафина и озокерита проводились перед сеансами лечебной гимнастики и раз-

работки суставов, после снятия иммобилизации по 10–15 процедур на курс. Механотерапия проводилась в комплексе с лечебной гимнастикой. Все упражнения направлены на выработку стереотипа: активного захвата предметов различной величины, противопоставления пальцев, разведения и сведения, сгибания и разгибания пальцев, восстановления полного объема движений в суставах во всех плоскостях.

Пассивная разработка суставов проводилась на аппаратах Artromot с постепенным увеличением объема движений в суставах поврежденной конечности. В зависимости от локализации повреждения пассивная кинезотерапия осуществлялась для плечевого, локтевого, лучезапястного суставов. Амплитуда движений подбиралась индивидуально, в зависимости от интенсивности болевого синдрома, переносимости процедур пациентом. При наличии контрактур прилагалось дополнительное (умеренное) пассивное усилие, направленное в сторону, противоположную контрактуре. Интенсивность и продолжительность занятий со временем увеличивалась. Выработывалось изолированное, дифференцированное движение в суставах верхней конечности.

Электростимуляция мышц предплечья, кисти и плеча проводилась от аппарата Миоритм-040, место наложения электродов и методика проведения электростимуляции определялись локализацией и видом повреждения. По мере восстановления функции мышц длительность импульсов уменьшали, а частоту их увеличивали.

Для оценки интенсивности болевого синдрома применяли визуально-аналоговую шкалу боли (10-балльная шкала), для оценки качества жизни – опросник SF-36, а также проводили ортопедический осмотр с измерением объема движений в суставах верхней конечности в градусах, оценку исходов при нарушении функции руки, плеча, кисти (American Academy of Orthopaedic Surgeons, USA Institute for a Work&Health, DASH Outcome Measure), силу кисти измеряли с помощью динамометра кистевого ДК-100, электронейромиографию проводили с помощью диагностического комплекса «МБН-Нейромиограф». Оценка результатов реабилитационных мероприятий проводилась после курса реабилитации и через 6 месяцев по динамике изучаемых клинко-функциональных параметров.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне применения разработанного комплекса отмечалось достоверное снижение интенсивности болевого синдрома в ОГ с $6,8 \pm 1,9$ до $1,5 \pm 1,1$ баллов ($U = 3,500$; $p = 0,005$), что не наблюдалось в контрольной группе ($H = 0,733$; $p = 0,693$).

Таблица 1

Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ ($M \pm m$)

Показатели	КГ ($n = 51$)			ОГ ($n = 51$)		
	до	после курса	ч-з 6 мес.	до	после курса	ч-з 6 мес.
Интенсивность болевого синдрома по ВАШ (баллы)	$6,7 \pm 2,1$	$5,8 \pm 3,2$	$5,3 \pm 1,7$	$6,8 \pm 1,9^*$	$3,7 \pm 2,0^*$	$1,5 \pm 1,1^*$

Примечание. * значимость различий показателей в сравнении с исходными, $p < 0,05$.

По данным электронейромиографии выявлено, что применение разработанных реабилитационных комплексов у больных ОГ приводит к улучшению показателей на 22,7% ($p < 0,05$), к возрастанию скорости проведения импульса по двигательным волокнам на 24,6% ($p < 0,05$) от исходных данных, что свидетельствует о возможном

частичном или полном восстановлении аксонального транспорта, ускорении ремиелинизации нервных волокон и, следовательно, об улучшении и активации нервно-мышечной проводимости скелетных мышц верхних конечностей. Этим можно объяснить регресс неврологической симптоматики у лиц ОГ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели электронейромиографии у больных с травмами верхних конечностей через 6 месяцев после травмы

Показатель	Точки стимуляции	Через 2 недели после курса реабилитации		Через 6 месяцев после курса реабилитации	
		ОГ	КГ	ОГ	КГ
Амплитуда М-ответа, мВ	Срединный нерв	6,24 ± 0,31*	4,17 ± 0,18	7,1 ± 0,5*	5,41 ± 0,54
	Локтевой нерв	10,41 ± 0,52*	7,63 ± 0,42	12,3 ± 0,74*	8,68 ± 1,4
Латентность F-волны, мс	Срединный нерв	29,12 ± 2,14*	34,42 ± 2,43	27,17 ± 1,17*	36,29 ± 2,67
	Локтевой нерв	30,13 ± 2,58*	35,49 ± 2,67	28,54 ± 2,1*	38,81 ± 2,3
СПИ по двигательным волокнам, м/с	Срединный нерв	47,6 ± 3,4*	34,2 ± 2,8	57,3 ± 3,7*	41,7 ± 2,1
	Локтевой нерв	49,3 ± 2,7*	35,9 ± 3,6	61,0 ± 2,3*	45,17 ± 2,4

Примечание. * значимость различий показателей в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Качество жизни статистически значимо изменилось у лиц ОГ на фоне применения разработанных реабилитационных комплексов по шкалам физического функционирования, интенсивности боли и социального функционирования.

При корреляционном анализе связи болевого синдрома и параметров качества жизни наиболее сильная взаимосвязь выявлена с физическим здоровьем, общим здоровьем, реактивной и личностной тревожностью ($r = +0,56$, $p < 0,05$). Наблюдается значимая корреляционная связь уровня

неврологических нарушений с качеством жизни по шкалам физического ($r = +0,414$, $p = 0,028$), ролевого функционирования ($r = +0,484$, $p = 0,009$) и общего здоровья ($r = +0,379$, $p = 0,047$). Чем менее выражены неврологические нарушения, тем выше качество жизни по этим шкалам.

При исследовании объема движений в плечевом, локтевом, лучезапястном суставах выявлено достоверное восстановление полной амплитуды движений у больных ОГ в 91,1% и у больных КГ – в 62,3% случаях (табл. 3).

Таблица 3

Объем движений верхней конечности через 6 месяцев после травмы

Исследуемый сустав	Движения	КГ (n = 51)	ОГ (n = 51)	Сравнение между группами
Плечевой сустав	Резко ограниченное	2 (3,9%)	–	Chi = 17,31 $p < 0,001$
	Ограниченное	7 (13,7%)	3 (5,8%)	
	Полное	42 (82,4%)	48 (94,2%)	
Локтевой сустав	Резко ограниченное	2 (3,9%)	–	Chi = 36,84 $p < 0,001$
	Ограниченное	9 (17,6%)	2 (3,9%)	
	Полное	40 (78,5)	49 (96,1%)	
Лучезапястный сустав	Резко ограниченное	3 (5,8%)	–	Chi = 24,24 $p < 0,001$
	Ограниченное	10 (19,6%)	5 (9,8%)	
	Полное	38 (74,6%)	46 (90,2%)	
Движения верхней конечности в целом	Резко ограниченное	3 (5,9%)	–	Chi = 25,88 $p < 0,001$
	Ограниченное	16 (31,8%)	5 (8,9%)	
	Полное	35 (62,3%)	46 (91,1%)	

В результате исследования через 6 месяцев после травмы с применением опросника Оценки исходов при нарушении функции руки, плеча, кисти DASH (American Academy of Orthopaedic Surgeons, USA Institute for a Work&Health, DASH Outcome Measure) выявлены достоверно лучшие результаты и хорошая функциональность у лиц ОГ ($5,2 \pm 2,46$) по сравнению с КГ ($21,8 \pm 3,52$). Также было выявлено восстановление силы кисти в ОГ по данным динамометрии на 99,2% ($p < 0,05$) от здоровой конечности, на 71,0% ($p < 0,05$) у лиц КГ.

Интегральные показатели функции верхней конечности у больных ОГ достоверно выше, чем у пациентов КГ, что показывает эффективность и целесообразность использования нового подхода к медицинской реабилитации больных после травм верхних конечностей.

Последовательное направленное восстановление амплитуды движений в суставах верхней конечности, координация основных функциональных захватов и силы являются обязательными условиями при восстановлении функциональной и профессиональной пригодности верхней конечности.

Таким образом, ранняя комплексная реабилитация больных с травмами верхних конечностей с применением разработанных комплексов повышает эффективность реабилитационных мероприятий, что позволяет сохранить функцию верхней конечности, трудоспособность и благополучие, добиться максимальной социальной, бытовой и профессиональной реинтеграции пациентов.

Список литературы

1. Белякин С.А. Организация и проведение медицинской реабилитации раненых с вертеброгенными осложнениями боевой травмы верхних конечностей в условиях реабилитационного центра / С.А. Белякин, В.Е. Юдин, А.М. Щегольков, А.М. Бурлак // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 2(38). – С. 51–55.
2. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Реабилитация в травматологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 336 с.
3. Гильмутдинова Л.Т. Двигательная реабилитация больных с неосложненной травмой позвоночника / Гильмутдинова Л.Т., Сахабутдинова А.Р., Кутлиахметов Н.С., Хайбуллина З.Р. и др. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 270–273.
4. Гильмутдинова Л.Т. Особенности медицинской реабилитации при переломах кисти: учебно-методическое пособие / Л.Т. Гильмутдинова, А.Р. Сахабутдинова, Н.С. Кутлиахметов [и др.]. – Башк. гос. мед. ун-т, Уфа, 2011. – 16 с.

5. Пархотник, И.И. Физическая реабилитация при травмах верхних конечностей. – Киев: Олимп. лит., 2007. – 278 с.

6. Кутлиахметов Н.С. Реабилитационные комплексы при травмах верхних конечностей / Н.С. Кутлиахметов, Л.Т. Гильмутдинова, А.Р. Сахабутдинова [и др.] // Инновационные технологии в санаторно-курортной практике: сборник научных трудов. – Уфа, 2014. – С. 144–145.

7. Лытаев С.А. Адаптивные механизмы системы движения. Патогенетическое обоснование раннего восстановительного лечения ортопедо-травматологических больных / С.А. Лытаев и др. – СПб.: ООО «ИПК «Бионт», 2006. – 326 с.

8. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. – М.: Антидор, 2002. – 440 с.

9. Federico posteraro, md etc. robot-mediated therapy for paretic upper limb of chronic patients following neurological injury // j rehabil med. – 2009. – № 41. – P. 976–980.

References

1. Belyakin S.A., Yudin V.Ye., Shchegol'kov A.M., Bur-lak A.M. Organizatsiya i provedeniye meditsinskoj reabilitatsii ranenyykh s vertebrogennymi oslozhneniyami boyevoy travmy verkhnikh konechnostey v usloviyakh reabilitatsionnogo tsentra / Vestnik rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. no. 2(38) 2012. pp. 51–55.
2. Yepifanov V.A., Yepifanov A.V. Reabilitatsiya v travmatologii. GEOTAR-Media. 2010. 336 p.
3. Gil'mutdinova L.T., Osobennosti meditsinskoy reabilitatsii pri perelomakh kisti: uchebno-metodicheskoye posobiye / L.T. Gil'mutdinova, A.R. Sakhabutdinova, N.S. Kutliakhmetov [i dr.]. Bashk. gos. med. un-t, Ufa, 2011. 16 p.
4. Gil'mutdinova L.T. Dvigatel' naya reabilitatsiya bol'nykh s neoslozhnennoy travmoy pozvonochnika / Gil'mutdinova L.T., Sakhabutdinova A.R., Kutliakhmetov N.S., Khaybullina Z.R. i dr. // Fundamental'nyye issledovaniya. 2014. no. 7. pp. 270–273.
5. Parkhotnik I.I. Fizicheskaya reabilitatsiya pri travmakh verkhnikh konechnostey / I.I. Parkhotnik Kiyev: Olimp. lit., 2007. 278 p.
6. Kutliakhmetov N.S., Reabilitatsionnyye komplekсы pri travmakh verkhnikh konechnostey / N.S. Kutliakhmetov, L.T. Gil'mutdinova, A.R. Sakhabutdinova [i dr.] // Innovatsionnyye tekhnologii v sanatorno-kurortnoy praktike: sbornik nauchnykh trudov, Ufa 2014. pp. 144–145.
7. Lytayev S.A. Adaptivnyye mekhanizmy sistemy dvizheniya. Patogeneticheskoye obosnovaniye rannego vosstanovitel'nogo lecheniya ortopedo-travmatologicheskikh bol'nykh / S.A. Lytayev [i dr.] SPb.: ООО «ИПК «Бионт», 2006. 326 p.
8. Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoy reabilitatsii: pod. red. A.N. Belovoy, O.N. Shechetovoy. M.: Antidor, 2002. 440 p.
9. Federico posteraro, md etc. robot-mediated therapy for paretic upper limb of chronic patients following neurological injury j rehabil med 2009; 41: 976–980.

Рецензенты:

Егорова Н.Н., д.м.н., ученый секретарь АН РБ, г. Уфа;

Новиков Ю.О., д.м.н., профессор, главный врач МУП «Центр мануальной терапии», г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 30.09.2014.

УДК 616.1/4

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Громова М.А., Мясоедова С.Е.

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Иваново, e-mail: adm@isma.ivanovo.ru

Обследован 101 пациент с достоверным диагнозом ревматоидный артрит (РА), средний возраст 61 год, 92% женщин. Средняя продолжительность РА – 7 лет. Серопозитивный вариант был у 67%, системные проявления – у 18%. Всем больным регистрировали артериальное давление (АД), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), вариабельность ритма сердца (ВРС); оценивали выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, анкете Ван – Корфа, Мак-Гилловскому болевому опроснику, опроснику нейропатической боли DN4. Артериальная гипертензия 1–3 степени выявляется более чем у половины больных РА, у большинства из них она возникает на фоне РА, у пациентов более старшего возраста и с абдоминальным ожирением. Подъемы систолического и пульсового АД, изменения ВРС и СРПВ коррелировали с характеристиками хронического болевого синдрома.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, скорость распространения пульсовой волны, вариабельность ритма сердца

ARTERIAL HYPERTENSION, CARDIO-VASCULAR SYSTEM AND PAIN CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Gromova M.A., Myasoedova S.E.

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, e-mail: adm@isma.ivanovo.ru

One-hundred and one patients with confirmed rheumatoid arthritis (RA) were examined. The median age of the patients is 61 years. Ninety-two percent of them are women. The average duration of RA is 7 years. Sixty-seven percent of patients have seropositive RA, eighteen percent have systemic manifestations. All patients were examined by measuring arterial pressure, pulse wave velocity and heart rate variability; determining strength of a pain syndrome on a visual analog scale and also the Van-Korff Questionnaire, the McGill Pain Questionnaire, the DN4 Questionnaire. Arterial hypertension of levels 1–3 was revealed in more than half of patients with RA. Elder patients and patients suffering from abdominal obesity have RA which is accompanied with arterial hypertension. Elevation of systolic and pulse pressure, changes of heart rate variability and pulse wave velocity are correlated with characteristics of a chronic pain syndrome.

Keywords: chronic pain syndrome, arterial hypertension, rheumatoid arthritis, pulse wave velocity, heart rate variability

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [4]. Доказано, что кардиоваскулярный риск при ревматоидном артрите (РА) значительно увеличен по сравнению с общей популяцией [5, 6]. Однако механизмы кардиоваскулярных заболеваний у больных РА до конца не изучены. Артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных факторов риска, имеет мультифакторный генез при РА, обусловленный вкладом традиционных факторов риска АГ и характеристик основного заболевания, и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом в отношении кардиоваскулярных заболеваний и смерти от кардиоваскулярных причин [1, 2, 3]. Также остается неизученным вопрос о роли хронического болевого синдрома (ХБС) в изменениях уровней артериального давления и в развитии функци-

ональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных РА.

Цель работы: оценить влияние ХБС на уровень артериального давления (АД) и функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у больных РА.

Материал и методы исследования

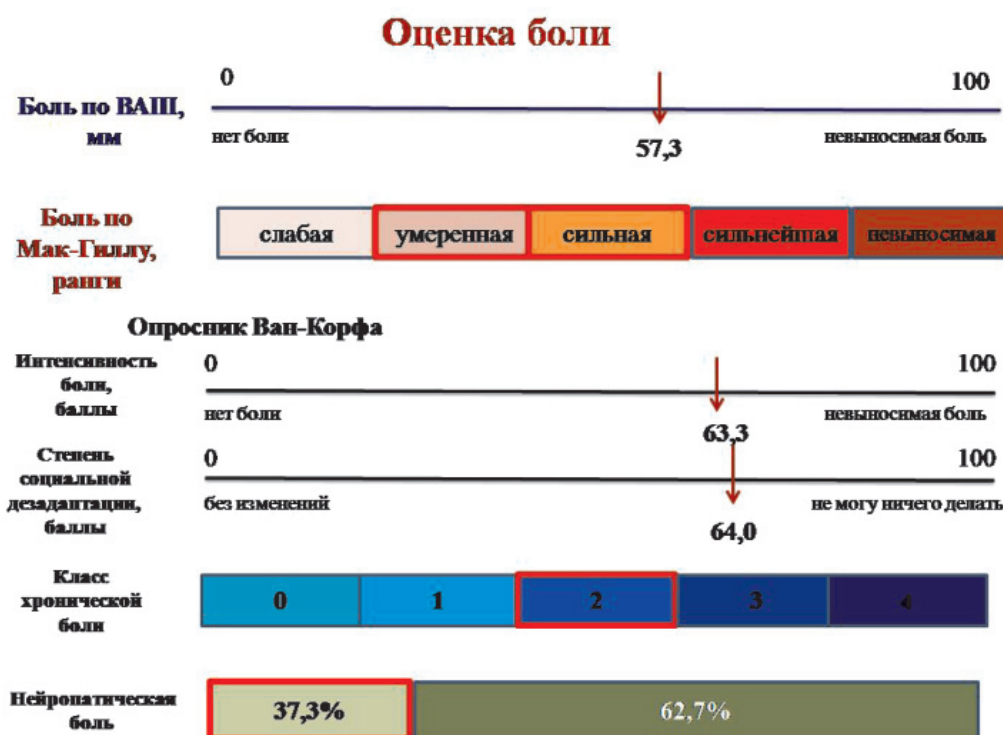
Обследован 101 пациент с достоверным диагнозом РА, в возрасте от 32 до 75 лет (средний возраст 60,6 лет), большинство из них – женщины (92%). Средний возраст начала РА составил 54 года. Средняя продолжительность РА – 6,7 лет. Серопозитивный вариант был у 67%, системные проявления – у 18%. У большинства наблюдалась 2–3 степень активности, II–III функциональный класс (ФК). У 96% больных выявлен эрозивный артрит. В лечении РА использовали метотрексат в сочетании с селективными нестероидными противовоспалительными препаратами, 37,6% больных получали глюкокортикоиды. Антигипертензивная терапия включала комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II с диуретиками, антагонистами кальция и бета-блокаторами. Диагностика АГ осуществлялась с учетом

Национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2010 г.), степень и динамика АГ оценивалась по данным амбулаторной карты и при офисном измерении АД на момент обследования. Рассчитывали SCORE для стран высокого риска с поправкой Европейской антиревматической лиги от 2008 г., учитывающей длительность РА более 10 лет, положительный результат теста на ревматоидный фактор или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, наличие внесуставных проявлений. Для определения характера и выраженности хронического болевого синдрома применяли следующие методы: визуальная аналоговая шкала (ВАШ); анкета Ван-Корфа для оценки степени выраженности хронического болевого синдрома (с оценкой интенсивности болевого синдрома, степени и уровня социальной дезадаптации, класса хронической боли); Мак-Гилловский болевой опросник (с оценкой боли по сенсорной, аффективной, эвалютивной шкалам); диагностический опросник нейропатической боли DN4 для количественной оценки степени выраженности нейропатической боли. Регистрировали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического и мышечного типов и проводили анализ вариабель-

ности ритма сердца (ВРС) в покое и при активной ортостатической пробе (аппаратура ООО «Нейрософт», Иваново). Статистическая обработка проводилась с использованием методов описательной статистики, непараметрического, корреляционного анализа в программе Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Боль по результатам опросников варьировала по интенсивности, в среднем по ВАШ составила $57,3 \pm 20,1$ мм. По данным Мак-Гилловского болевого опросника у 71 % пациентов наблюдалась умеренная и сильная боль. Боль по результатам анкеты Ван-Корфа: характеризовалась высокой интенсивностью ($63,3 \pm 20,4$ %), средним уровнем дезадаптации (64 %) и легкой нетрудоспособностью, что соответствовало 2 классу хронической боли. Нейропатический компонент боли по данным опросника DN 4 выявлен у 37 % пациентов (рисунок).



Характеристика боли по опросникам

Анализ взаимосвязей ХБС с различными параметрами РА показал, что выраженность боли не связана с показателем активности РА по DAS28 и отдельными параметрами активности РА, включенным в DAS28 (число болезненных и припухших суставов, СОЭ), но коррелировала с общим числом пораженных суставов ($r = 0,48$) и оценкой состояния здоровья пациентом

($r = 0,45$). Интенсивность боли нарастала по мере увеличения продолжительности заболевания ($r = 0,3$).

Артериальная гипертензия 1–3 степени выявлена у 64,35 % больных, средняя длительность анамнеза составила 7,5 лет. У 55,4 % больных АГ возникла на фоне РА. Почти у всех пациентов отмечено сочетание 2 и более общепопуляционных

факторов риска (возраст, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, гиперхолестеринемия, абдоминальное ожирение). 10-летний риск смерти по SCORE равен $2,5 \pm 2,48$, что соответствует низкому риску у большинства больных, высокий риск отмечен у 9,9% пациентов. При этом у 66,3% пациентов РА, в том числе у 90% пациентов с низким и средним риском SCORE, были выявлены поражения органов-мишеней, главным образом гипертрофия левого желудочка. СРПВ > 10 м/с отмечена у 26,7% пациентов. Систолическое АД коррелировало с возрастом ($r = 0,48$) и объемом талии ($r = 0,31$), диастолическое – с возрастом ($r = 0,48$), объемом талии ($r = 0,27$), гиперхолестеринемией ($r = 0,23$); пульсовое – с объемом талии ($r = 0,21$). Уровни АД не коррелировали с показателями активности РА. Вместе с тем выявлена зависимость между интенсивностью боли и пульсовым АД ($r = 0,4$), а также максимальными цифрами систолического АД ($r = 0,25$). Выраженность боли по ВАШ, класс хронической боли, ее интенсивность, степень дезадаптации были взаимосвязаны с уменьшением общей мощности спектра ВРС и снижением активности парасимпатического отдела. Указанные параметры боли имели отрицательную связь с отношением СРПВ по сосудам мышечного типа к СРПВ по сосудам эластического типа, что отражает увеличение жесткости сосудов. Отношение СРПВ по сосудам мышечного типа к СРПВ по сосудам эластического типа наиболее тесно коррелировало с наличием нейропатического компонента боли ($r = -0,4$).

Выводы

АГ 1–3 степени выявляется более чем у половины больных РА и у большинства из них возникает на фоне РА, наиболее тесно связана с возрастом и абдоминальным ожирением и сочетается с субклиническим поражением сердца и сосудов. Уровни АД не коррелировали с активностью РА. Подъемы систолического и пульсового АД, изменения ВРС и увеличение жесткости сосудистой стенки были связаны с различными ха-

рактеристиками боли, что требует большего внимания к ее оценке и коррекции.

Список литературы

1. Мясоедова Е.Е. Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 2. – С. 31–34.
2. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о патогенезе и особенности лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите (обзор) // Тер. арх. – 2011. – № 5. – С. 24–33.
3. Попкова Т.В. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением // Consilium medicum. – 2010. – № 12. – С. 112–8.
4. Ревматология: клинические рекомендации; под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
5. Gonzalez A., Maradit Kremers H., et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population // Rheumatoid arthritis. – 2007. – № 56(11). – P. 3583–7.
6. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., Gabriel S.E. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // Rheumatoid arthritis. – 2005. – № 52(3). – P. 722–32.

References

1. Myasoedova E.E. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya, 2012, no. 2, pp. 31–34.
2. Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Ter. arh. 2011; 5: 24–33.
3. Popkova T.V. Consilium medicum 2010; 12: 112–8.
4. Nasonov E.L. M.: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
5. Gonzalez A., Maradit Kremers H., et al. Rheumatoid arthritis, 2007; 56(11): 3583–7.
6. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., Gabriel S.E. Rheumatoid arthritis, 2005; 52(3): 722–32.

Рецензенты:

Ушакова С.Е., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и эндокринологии, ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново;

Королева С.В., д.м.н., доцент, профессор кафедры гражданской защиты и управления в чрезвычайных ситуациях, ФГБОУ ВПО «Ивановский институт Государственной противопожарной службы Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий», г. Иваново.

Работа поступила в редакцию 30.09.2014.

УДК 616-001.17:616-003.9

МОЗГОВОЙ ПЕСОК ЭПИФИЗА ПРИ ИШЕМИИ МОЗГА**¹Гульков А.Н., ^{1,2}Рева И.В., ¹Рева Г.В., ^{1,2}Ямамото Т., ¹Альбрандт К.Ф., ¹Грахова Н.В.,
¹Маломан Н.Ю., ¹Гиря О.Ю., ¹Сон Е.А., ¹Шек Л.И.**¹*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;*²*Международный Медицинский Научно-образовательный Центр,
Ниигата, Япония; e-mail: avers2@yandex.ru*

Несмотря на многочисленные исследования структуры и химического состава мозгового песка, располагающегося в эпифизе, вопрос о его значении для организма человека, времени появления, источников развития и состоянии при ишемии мозга не раскрыт до сих пор. Голубую флюоресценцию мозгового песка в ультрафиолетовых лучах связывают с наличием в песчинках фосфорнокислого кальция, отмечая идентичность с голубой флюоресценцией миелиновых оболочек. Принято считать, что мозговой песок является результатом секреции пинеалоцитов, но гистоморфологические и иммуногистохимические данные, подтверждающие гипотетические положения о происхождении мозгового песка, на современном этапе отсутствуют. Множество точек зрения о развитии, значении мозгового песка в гистофизиологии мозга в целом порождает фантастические предположения о его функциональных возможностях, что ставит вопрос изучения эпифиза в ряд актуальнейших, требующих глубочайшего незамедлительного исследования. В настоящей работе представлены данные по морфологии эпифиза и мозгового пинеального песка, полученные с помощью фазово-контрастной микроскопии. Выявлены возрастные особенности мозгового песка и особенности, связанные с патологией нервной системы ишемической этиологии. Предложена собственная концептуальная модель происхождения и значения эпифизарного песка.

Ключевые слова: мозговой песок, эпифиз, гипоталамус, центральная нервная система, инсульт, нейросекреторные ядра, капилляры мозга, нейроглия, старение, ишемия

BRAIN SAND OF PINEAL GLAND DURING ISCHEMIA**¹Gulkov A.N., ^{1,2}Reva I.V., ^{1,2}Reva G.V., ^{1,2}Yamamoto T., ¹Albrandt K.F.,
¹Grakhova N.V., ¹Maloman N.Y., ¹Girya O.Y., ¹Son E.A., ¹Shek L.I.**¹*Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;*²*International Medical Research Center, Niigata, Japan, e-mail: avers2@yandex.ru*

Despite numerous studies of the structure and chemical composition of the brain sand, located in the pineal gland, the question of its relevance to the human body, time of occurrence, sources and development of the state in cerebral ischemia is not revealed until now. Blue fluorescence of brain sand in ultraviolet rays associated with the presence of sand grains of calcium phosphate, noting identity with blue fluorescence myelin sheaths. It is generally accepted that the brain is the result of the secretion of sand pinealocytes but histomorphological evidence hypothetical position of the origin of brain sand, at the present stage are absent. The set of points of view about the development, the meaning of brain sand histophysiology brain as a whole, creates a fantastic assumption of its functionality, which raises the question of studying the pineal gland in some of the most urgent, requiring immediate profound study. In this paper we present data on the morphology of the pineal gland, obtained by phase contrast microscopy. The age characteristics of brain sand and features associated with the pathology of the nervous system ischemic etiology. Proposed a conceptual of the origin model and significance of sand in pineal gland.

Keywords: brain sand, pineal gland, hypothalamus, central nervous system, stroke, neurosecretory nuclei, the capillaries of the brain, neuroglia, aging, ischemia

Современные данные о загадочной роли мозгового песка эпифиза в функциях нервной системы в целом и отсутствие исчерпывающих доказательств его происхождения и роли в нейрональных взаимодействиях диктуют необходимость проведения исследований пинеальной железы именно морфологического характера. Коррелятивная связь шишковидной кальцификации и низкого уровня мелатонина в экспериментах на животных проявляются как индукторы для острой ишемии и инсульта. Результаты исследований Kitkhuandee A. Sawanyawisuth K., Johns N.P. (2014) с соавторами достоверно показали, что увеличение количества мозгового песка эпифиза

является фактором риска для развития ишемии мозга [9]. Однако есть ограниченные клинические данные об ассоциации шишковидной кальцификации и инсульта в организме человека. Также в экспериментах на животных показана связь нарушения циркадных ритмов, как суточных, так и сезонных, с патологией эпифиза и секреции пинеалоцитами гормонов. Такие утверждения по отношению к человеку пока носят только гипотетический характер, лучше изучены явления расстройства сна, связанные с функциями эпифиза, у людей, занятых вахтовой работой и работающих сутками или в ночную смену, что подтверждается высоким уровнем продуктов метаболиз-

ма мелатонина в моче работающих в ночное время людей [3]. Некоторые авторы связывают развитие рака молочной железы со снижением активности мелатонина у больных и отсутствием его антиэстрогенного действия.

Сведения Liebrich L.S., Schredl M., Findeisen P. с соавторами (2013) о том, что качество и продолжительность сна имеют коррелятивную связь с соотношением паренхимы и мозгового песка свидетельствуют о том, что песок является не только результатом и отражением старения нервной ткани [11].

Противоречивость о химическом составе, источниках и механизмах образования мозгового песка обусловила проведение многочисленных работ с анализом на различных уровнях полученного материала. Способность мозгового песка излучать голубой свет при ультрафиолетовом облучении позволила многим авторам отнести мозговой песок к структурам, содержащим соли кальция. Известно также о содержании в мозговом песке урана и других веществ. Но гистохимические исследования на выявление содержания кремния в структурах эпифиза, позволяющие отнести пинеальный песок к структурам, участвующим в процессах сна, мышления и памяти, отрицают включение в кристаллах мозгового песка этого класса веществ [5].

Также наименее изученным является вопрос о наличии интимных связей мозгового песка с кровеносными капиллярами эпифиза. Наличие незначительных исследований на материале человека, отсутствие системного анализа оставляют проблему гистогенеза и роли мозгового песка в норме и при патологии открытой, что диктует продолжение работ в этом направлении.

Целью исследования является выявление морфологических особенностей мозгового песка эпифиза у людей старших возрастных групп, погибших от инсульта мозга.

Соответственно цели были поставлены следующие задачи:

1. Получить клиническую оценку пинеального мозгового песка человека после инсульта.
2. Изучить взаимодействие мозгового песка и элементов микроциркуляторного русла.
3. Установить топографические особенности распределения мозгового песка.
4. Изучить эпифиз больного шизофренией и выявить его особенности.

Материалы и методы исследования

В работе проанализирован материал 24 пациентов мужского пола различных возрастных групп, умерших от инсульта мозга и погибших от травм без соматической патологии в возрасте от 34 до 47 лет

в период с 2002 по 2014 год. Группу контроля составили 28 пациентов (включая детей) в возрасте от 7 до 57 лет. Забор материала произведён с разрешения этического комитета ДВФУ и согласно требованиям к использованию биологического материала. Биопсийный материал фиксировался по прописи для подготовки к иммуногистохимическим исследованиям сразу после забора. Группа физиологического контроля включала биоптаты мозга, полученные путем иссечения дна и боковых стенок третьего желудочка, четверохолмия и располагающегося на них эпифиза. Использованы классические гистологические методы исследования с окрашиванием гематоксилин-эозином. Анализ материала проведён с помощью микроскопа Olympus – Vx82 и цифровой камеры CDx82 с фирменным программным обеспечением.

У части материала из эпифизов выделяли мозговой песок и изолированные кристаллы изучали с помощью приставки для фазово-контрастного анализа на микроскопе Olympus Vx52.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что размеры кристаллов мозгового песка эпифизов человека находятся в пределах от 20 мкм до 2 мм. При этом эпифизы разных людей и в разных возрастных группах имеют неодинаковые размеры и величину. Форма чаще овальная или круглая, но встречается и кубовидная. Эпифизы полиморфны, чаще плоские круглые, овальные, шаровидные, в виде шишки или диска. Количество мозгового песка, присутствующего в эпифизах людей различных возрастных групп отличается значительно, наибольшее количество в возрастной группе от 40 до 65 лет. По нашим данным (1 случай), в эпифизе больного шизофренией мозговой песок отсутствовал, что подтверждает данные исследований других авторов, выполненных на больных этой группы.

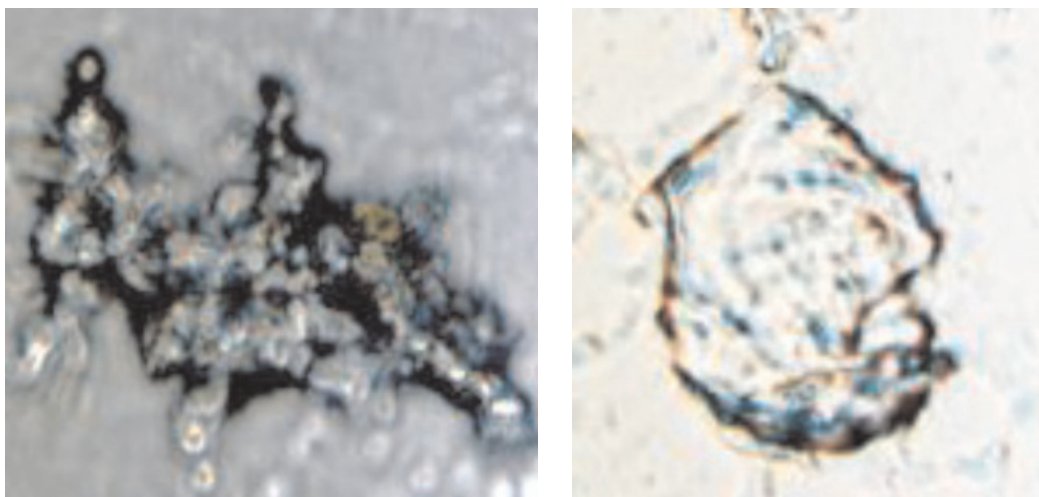
Нами отмечено, что наиболее крупные кристаллы мозгового песка наблюдаются у больных, причиной смерти которых послужила острая ишемия головного мозга. Размеры кристаллов достигали 2 и более мм.

При фазово-контрастной микроскопии свечение кристаллов ослабевает с увеличением сроков забора материала. Наивысшие показатели наблюдались при изучении кристаллов в первый день забора биоптатов (рис. 1). В последующие дни свечение постепенно снижается до полного прекращения, что является отражением некроза органического матрикса песка.

Кристаллы мозгового песка в своей структуре содержат веретеновидные клетки с овальными ядрами, вытянутыми вдоль длинной оси клеток. Голубое свечение клеток может свидетельствовать в пользу того, что они имеют нейроглиальную природу. По нашим данным подобные клетки имеются

в хрусталике глаза человека. Очевидно, в эпифизе именно они, как и в хрусталике, отвечают за прозрачность секретируемой ими среды. Учитывая тот факт, что эпифиз в филогенезе выполняет роль третьего глаза и формируется как структура со зрительными функциями, возможно, что кристаллогенез

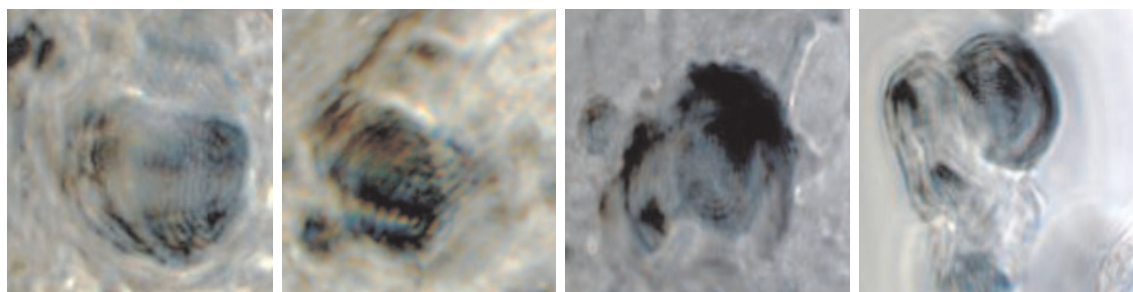
в паренхиме эпифиза идентичен физиологической регенерации хрусталика. Косвенным подтверждением соответствия регенеративных процессов в хрусталике и эпифизе являются филогенетические данные о роли эпифиза в структуре зрительного анализатора у низших позвоночных и человека.



а

б

Рис. 1. Мозговой песок эпифиза человека. 1-й день забора материала.
Фазовоконтрастная микроскопия. Микрофото:
а – Ув. x200; б – Ув. x800



а

б

в

г

Рис. 2. Мозговой песок эпифиза человека. 1-й день забора материала.
Фазовоконтрастная микроскопия. Микрофото. Ув. x800

Неорганический компонент эпифизарного песка известен и включает: гидроксипатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, фосфат кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, гидрофосфат кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, карбонатапатит CaCO_3OH , кальцит CaCO_3 . Помимо этого неорганического компонента, есть и органический, который имеет две составляющие: гормональную (сюда входят более 10 гормонов шишковидной железы) и негормональную (в структуре мембран и цитоплазматического матрикса клеток пинеалоцитов). По нашим данным, в мозговой песок включа-

ются и апоптозирующие астроциты, окружающие пинеалоциты. Гормональная составляющая органического компонента мозгового песка: индоламины – мелатонин, серотонин; производные триптофана – 5-гидрокситриптофол, 5-метокситриптамин, 5-метокситриптофол, норадреналин, адреногломерулотропин; пептиды – аргинин, вазотонин, пинолин, тиреотропин релизинг-фактор. Соединение органического и неорганического компонентов мозгового песка придают ему большую прочность, сравнимую с прочностью стали. Морфоло-

гическая картина свечения кристаллов в фазовоконтрастном микроскопе представляет собой концентрические наложенные круги, а не «мальтийский крест», как это утверж-

дают некоторые авторы (рис. 2). При этом сохраняется спиральная или концентрическая структура свечения и в последующие дни (рис. 3).

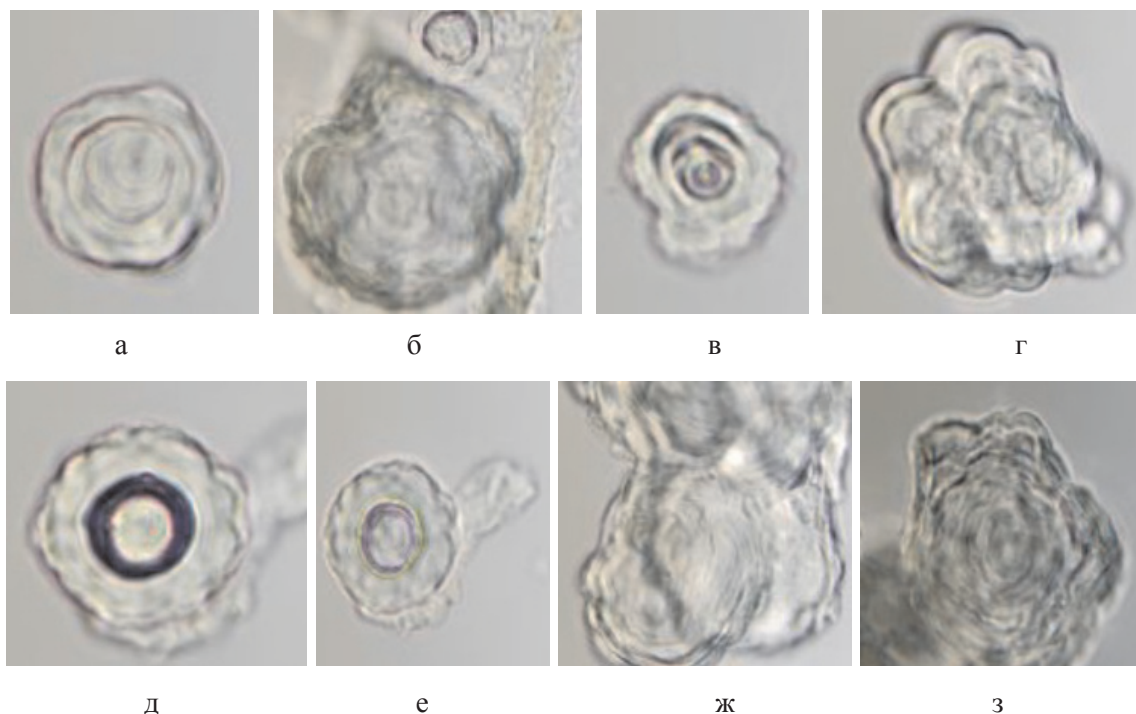


Рис. 3. Мозговой песок эпифиза человека. 3-й день забора материала. Фазовоконтрастная микроскопия. Микрофото. Ув. x800

К 3-му дню свечение кристаллов мозгового песка снижается, песок приобретает серый цвет, круги внутри кристаллов идентифицируются как сиреневые концентрические наслаивающиеся друг на друга спирали.

Заключение

Церебральная ишемия является одной из основных причин инвалидности человека во всем мире. Хотя мозговой инсульт может возникнуть в результате различных повреждений, тяжелая ишемия вызывает гибель нейронов в течение нескольких минут. В рамках патогенетической характеристики при болезни Хантингтона, рассеянном склерозе и церебральной ишемии наблюдаются изменения уровня мелатонина. Фактором риска может являться вахтовая и ночная работа, которая, по мнению Basler M., Jetter A., Fink D. (2014), способствует развитию ишемии нейронов мозга и кардиомиоцитов [3]. Liu X., Niu X., Feng Q., Liu Y. (2014) отметили, что в условиях ночной нагрузки и низких температур у экспериментальных животных пинеалоциты характеризуются низким развитием аппарата Гольджи, от-

сутствием гранул мелатонина в цитоплазме [12]. Мелатонин, гормон, синтезирующийся из триптофана и выделяемый пинеалоцитами и периферическими glanduloцитами, имеет очень широкий спектр фармакологической активности и, как показано на экспериментальных данных, участвует во всеобщей защите центральной нервной системы и внутренних органов от повреждений [2]. Роль мелатонина в ходе нейродегенеративных процессов может свидетельствовать о перспективности его возможного терапевтического использования как для лечения рассеянного склероза, так и болезни Хантингтона, острой и хронической ишемии головного мозга [6]. Мелатонин синтезируется и главным образом выделяется шишковидной железой в соответствии с суточными циркадными ритмами и температурным режимом и, опосредуя эндогенные циркадные ритмы, влияет на другие физиологические функции [14, 15].

Исследования *in vivo* и в пробирке показали ключевую роль мелатонина в регулировании метаболизма глюкозы и патогенеза сахарного диабета, а также подтвердили

недавние исследования человеческих генетических вариантов MTNR1B [17]. Механизмы патогенеза могут быть связаны с G-белком, который в сочетании рецепторов MT1 (в формате MTNR1A) и MT2 (кодируемых MTNR1B) у млекопитающих является посредником действия мелатонина [7]. Kor Y., Geyikli I., Keskin M., Akan M. также говорят о ключевой роли мелатонина в развитии диабета 1 типа у детей в возрастной группе 2–3-х лет [10]. По нашему мнению, низкий уровень мелатонина в данной возрастной группе может быть связан с тем, что эпифиз в этот период не достиг дефинитивного уровня развития. По другим данным, максимальная секреция мелатонина происходит в детском возрасте. В 11–14 лет снижение продукции мелатонина эпифизом индуцирует гормональные механизмы полового созревания. Еще одно значимое снижение активности железы совпадает по времени с наступлением менопаузы. Это объясняет более высокую частоту инсультов у женщин именно этой возрастной группы.

Maślińska D., Laure-Kamionowska M., Deręgowski K., Maśliński S. (2010) связывают образование песка с функциональной активностью тучных клеток, располагающихся в субкапсулярной зоне и вокруг кровеносных сосудов вблизи формирующихся кристаллов [13]. Bulc M., Lewczuk B., Prusik M., Bulc M., Lewczuk B., Prusik M. (2010) ассоциируют образование песка с пинеалоцитами [4]. Admassie D., Mekonnen A., Admassie D., Mekonnen A. (2009) отметили увеличение с возрастом кальцификатов не только в эпифизе, но и в сосудистых сплетениях мозга [1], что согласуется с наблюдаемыми нами в перивентрикулярной зоне гипоталамуса больных, погибших от инсульта, кальцификаты, которые имели меньшие размеры по сравнению с таковыми в эпифизе. Grases F., Costa-Bauzá A., Prieto R.M. (2010) отметили снижение синтеза мелатонина с возрастом у всех, но особенно у больных с болезнью Альцгеймера [8], связав этот процесс с кальцификацией. Turgut A.T., Sönmez I., Cakit B.D. (2008) также показали, что существует значительное соответствие между кальцификацией шишковидной железы и поясничной дегенерацией межпозвонковых дисков, а также атеросклерозом брюшной аорты [18].

По нашему мнению, снижение уровня мелатонина можно связать с апоптозом нейроглиальных клеток эпифиза, формированием большого количества мозгового песка в пинеальной железе, изменением соотношения паренхимы и кальцификатов. Гипотетически можно предположить, что прозрачность структур глаза человека имеет ту

же природу, что и прозрачность мозгового песка эпифиза. У новозеландской ящерицы гаттерии он выступает из темного отверстия и имеет несовершенные хрусталик и сетчатку, а его длинный поводок содержит нервные волокна. По мнению Santee H. (2001), эпифиз человека, вероятно, гомологичен заднему шишковидному телу пресмыкающихся [16].

Наличие клеток с голубым свечением в фазово-контрастном микроскопе свидетельствует о нейрональном генезе и физиологической регенерации пинеальной железы человека с участием нейроглиальных клеток в образовании мозгового песка. Отсутствие интимных связей микроциркуляторного русла и эпифизарного песка может свидетельствовать о том, что его значение сильно преувеличено, или его влияние на организм может проявляться другими способами, не гуморального характера.

Выводы

1. В состав кристаллов мозгового песка входят нейроглиальные клетки, дающие голубое свечение при фазово-контрастной микроскопии.

2. Нейроглия мозгового песка пинеальной железы имеет функции, подобные хрусталиковым клеткам, глии собственного вещества роговицы и стекловидного тела глаза человека, связанные с продукцией прозрачных сред.

3. Мозговой песок имеет природу секрета, вырабатываемого нейроглией, которая в процессе онтогенеза структур глаза и мозга мигрирует в зону пинеальной железы.

4. У больных с ишемией мозга кристаллы песка крупнее, что связано с более высокими процессами апоптоза нейронов у данной группы больных.

5. Увеличение количества и размеров песка в эпифизе человека с возрастом, большое его количество в эпифизе умерших от инсульта может свидетельствовать о том, что нейроглия эпифиза в результате хронической ишемии подвергается некрозу и участвует в морфогенезе песка.

Исследование выполнено в рамках ГЗ по теме «Разработка современных средств доставки лекарственных веществ на основе технологий стволовых клеток и наноструктурированных морских биополимеров», № проекта: 413.

Список литературы

1. Admassie D., Mekonnen A. Incidence of normal pineal and chroids plexus calcification on brain CT (computerized tomography) at Tikur Anbessa Teaching Hospital Addis Ababa, Ethiopia // *Ethiop Med J.* – 2009 Jan. – № 47(1). – P. 55–60.
2. Arushanian É.B. Melatonin as a drug: present status and perspectives // *Eksp Klin Farmakol.* – 2014. – № 77(6). – P. 39–44.

3. Basler M., Jetter A., Fink D., Seifert B., Kullak-Ublick G.A., Trojan A. Urinary excretion of melatonin and association with breast cancer: meta-analysis and review of the literature // *Breast Care (Basel)*. – 2014 Jul. – № 9(3). – P. 182–7.
4. Bulc M., Lewczuk B., Prusik M., Gugolek A., Przybylska-Gornowicz B. Calcium concretions in the pineal gland of the Arctic fox (*Vulpes lagopus*) and their relationship to pinealocytes, glial cells and type I and III collagen fibers // *Pol J Vet Sci.* – 2010. – № 13(2). – P. 269–78.
5. Del Brutto O.H., Mera R.M., Lama J., Zambrano M., Castillo P.R. Pineal gland calcification is not associated with sleep-related symptoms. A population-based study in community-dwelling elders living in Atahualpa (rural coastal Ecuador) // *Sleep Med.* 2014 Sep 1. pii: S1389-9457(14)00344-X. doi: 10.1016/j.sleep.2014.07.008.
6. Escribano B.M., Colin-Gonzalez A.L., Santamaria A., Tunez I. The Role of Melatonin in Multiple Sclerosis, Huntington's Disease and Cerebral Ischemia // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2014. – № 13(6). – P. 1096–119.
7. Frink R., Krupp P.P., Young R.A. Seasonal ultrastructural variations in pinealocytes of the woodchuck // *J Morphol.* – 1978. – № 158. – P. 91–108.
8. Grases F., Costa-Bauzá A., Prieto R.M. A potential role for crystallization inhibitors in treatment of Alzheimer's disease // *Med Hypotheses.* – 2010 Jan. – № 74(1). – P. 118–9.
9. Kitkhuandee A., Sawanyawisuth K., Johns N.P., Kanpittaya J., Johns J. Pineal calcification is associated with symptomatic cerebral infarction // *Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014 Feb. – № 23(2). – P. 249–53.
10. Kor Y., Geyikli I., Keskin M., Akan M. Preliminary study: Evaluation of melatonin secretion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2014 Jul. – № 18(4). – P. 565–8.
11. Liebrich L.S., Schredl M., Findeisen P., Groden C., Bumb J.M., Nölte I.S. Morphology and function: MR pineal volume and melatonin level in human saliva are correlated // *J Magn Reson Imaging.* – 2014 Oct. – № 40(4). – P. 966–71.
12. Liu X., Niu X., Feng Q., Liu Y. Effect of temperature on the pineal gland cell in rats // *Chin Med J (Engl)*. – 2014 Sep. – № 127(17). – P. 3134.
13. Maślińska D., Laure-Kamionowska M., Deręgowski K., Maśliński S. Association of mast cells with calcification in the human pineal gland // *Folia Neuropathol.* – 2010. – № 48(4). – P. 276–82.
14. Peres R., Reitzel A.M., Passamaneck Y., Afeche S.C., Cipolla-Neto J., Marques A.C., Martindale M.Q. Developmental and light-entrained expression of melatonin and its relationship to the circadian clock in the sea anemone *Nematostella vectensis* // *EvoDevo.* – 2014 Aug 14. – № 5. – P. 26.
15. Piesiewicz A., Kedzierska U., Turkowska E., Adamska I., Majewski P.M. Seasonal postembryonic maturation of the diurnal rhythm of serotonin in the chicken pineal gland // *Chronobiol Int.* – 2014 Sep 15. – P. 1–12.
16. Santee H. *Anatomy of the Brain and Spinal Cord*. Цит. по: Мэнли П. Холлу. Мелхиседек и мистерия огня. – К.: София, 2001.
17. She M., Laudon M., Yin W. Melatonin receptors in diabetes: A potential new therapeutic target? // *Eur J Pharmacol.* 2014 Aug 24. pii: S0014-2999(14)00617-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.012.
18. Turgut A.T., Sönmez I., Cakıt B.D., Koşar P., Koşar U. Pineal gland calcification, lumbar intervertebral disc degeneration and abdominal aorta calcifying atherosclerosis correlate in low back pain subjects: A cross-sectional observational CT study // *Pathophysiology.* – 2008 Jun. – № 15(1). – P. 31–9.
3. Basler M., Jetter A., Fink D., Seifert B., Kullak-Ublick G.A., Trojan A. Urinary excretion of melatonin and association with breast cancer: meta-analysis and review of the literature // *Breast Care (Basel)*. 2014 Jul; 9(3): 182–7.
4. Bulc M., Lewczuk B., Prusik M., Gugolek A., Przybylska-Gornowicz B. Calcium concretions in the pineal gland of the Arctic fox (*Vulpes lagopus*) and their relationship to pinealocytes, glial cells and type I and III collagen fibers // *Pol J Vet Sci.* 2010; 13(2): 269–78.
5. Del Brutto O.H., Mera R.M., Lama J., Zambrano M., Castillo P.R. Pineal gland calcification is not associated with sleep-related symptoms. A population-based study in community-dwelling elders living in Atahualpa (rural coastal Ecuador) // *Sleep Med.* 2014 Sep 1. pii: S1389-9457(14)00344-X. doi: 10.1016/j.sleep.2014.07.008
6. Escribano B.M., Colin-Gonzalez A.L., Santamaria A., Tunez I. The Role of Melatonin in Multiple Sclerosis, Huntington's Disease and Cerebral Ischemia // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014; 13(6): 1096–119.
7. Frink R., Krupp P.P., Young R.A. Seasonal ultrastructural variations in pinealocytes of the woodchuck. *J Morphol* 1978; 158: 91–108.
8. Grases F., Costa-Bauzá A., Prieto R.M. A potential role for crystallization inhibitors in treatment of Alzheimer's disease // *Med Hypotheses.* 2010 Jan; 74(1): 118–9.
9. Kitkhuandee A., Sawanyawisuth K., Johns N.P., Kanpittaya J., Johns J. Pineal calcification is associated with symptomatic cerebral infarction // *Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Feb; 23(2): 249–53.
10. Kor Y., Geyikli I., Keskin M., Akan M. Preliminary study: Evaluation of melatonin secretion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Jul; 18(4): 565–8.
11. Liebrich L.S., Schredl M., Findeisen P., Groden C., Bumb J.M., Nölte I.S. Morphology and function: MR pineal volume and melatonin level in human saliva are correlated // *J Magn Reson Imaging.* 2014 Oct; 40(4): 966–71.
12. Liu X., Niu X., Feng Q., Liu Y. Effect of temperature on the pineal gland cell in rats // *Chin Med J (Engl)*. 2014 Sep; 127(17): 3134.
13. Maślińska D., Laure-Kamionowska M., Deręgowski K., Maśliński S. Association of mast cells with calcification in the human pineal gland // *Folia Neuropathol.* 2010; 48(4): 276–82.
14. Peres R., Reitzel A.M., Passamaneck Y., Afeche S.C., Cipolla-Neto J., Marques A.C., Martindale M.Q. Developmental and light-entrained expression of melatonin and its relationship to the circadian clock in the sea anemone *Nematostella vectensis* // *EvoDevo.* 2014 Aug 14; 5: 26.
15. Piesiewicz A., Kedzierska U., Turkowska E., Adamska I., Majewski P.M. Seasonal postembryonic maturation of the diurnal rhythm of serotonin in the chicken pineal gland // *Chronobiol Int.* 2014 Sep 15: 1–12.
16. Santee H. *Anatomy of the Brain and Spinal Cord*. Cit. по: Mjenli P. Holu. Melhisedek i misterija ognja. K.: Sofija, 2001.
17. She M., Laudon M., Yin W. Melatonin receptors in diabetes: A potential new therapeutic target? // *Eur J Pharmacol.* 2014 Aug 24. pii: S0014-2999(14)00617-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.012.
18. Turgut A.T., Sönmez I., Cakıt B.D., Koşar P., Koşar U. Pineal gland calcification, lumbar intervertebral disc degeneration and abdominal aorta calcifying atherosclerosis correlate in low back pain subjects: A cross-sectional observational CT study // *Pathophysiology.* 2008 Jun; 15(1): 31–9.

References

1. Admassie D., Mekonnen A. Incidence of normal pineal and chroids plexus calcification on brain CT (computerized tomography) at Tikur Anbessa Teaching Hospital Addis Ababa, Ethiopia // *Ethiop Med J.* 2009 Jan; 47(1): 55–60.
2. Arushanian É.B. Melatonin as a drug: present status and perspectives // *Eksp Klin Farmakol.* 2014; 77(6): 39–44.

Рецензенты:

Храмова И.А., д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог, Приморский краевой диагностический центр, г. Владивосток;

Шульгина Л.В., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии ФГУП «ТИНРО-Центр», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 14.10.2014.

УДК 614.2

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОТКЛОНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ****Жуков С.В., Синявская О.И., Степанова Ю.Е., Зайцева А.В.,
Рыбакова М.В., Петров В.П.***ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Тверь, e-mail: tgma-nauka@mail.ru*

На основании данных медико-статистического обследования 2197 детей обоего пола в возрасте 12–17 лет была разработана экспертная система прогнозирования социально-средового риска формирования функциональных отклонений у подростков на основе медико-социальной оценки состояния их здоровья. Выявлено, что значительную роль в формировании функциональных отклонений играют медико-социальные факторы, такие как неполная семья, напряженные взаимоотношения в семье ребенка, агрессивный тип общения со сверстниками, нестабильные внесемейные контакты с одноклассниками, а также отсутствие мотивации к здоровому образу жизни (неправильное питание, вредные привычки, слабая физическая, санитарно-гигиеническая культура) как самого ребенка, так и членов его семьи. Социально-средовые факторы могут служить надежным критерием прогнозирования риска формирования функциональных отклонений у детей. Следовательно, диагностика риска снижения уровня здоровья подростка и формирования у него функциональных отклонений может быть основана на анализе медико-социального анамнеза, а именно на определенном сочетании особенностей внесемейного микросоциального окружения ребенка, характеристики внутрисемейного окружения и психологических особенностей индивидуума. Использование разработанной и зарегистрированной авторами компьютерной программы облегчает обработку данных и ускоряет процесс принятия решения о необходимости отнесения данного ребенка в группу риска по формированию функциональных отклонений.

Ключевые слова: дети, подростки, формирование здоровья, функциональные расстройства**FORECASTING OF RISK OF FORMATION OF FUNCTIONAL DEVIATIONS
AT TEENAGERS****Zhukov S.V., Sinyavskaya O.I., Stepanova Y.E., Zaytseva A.V.,
Rybakova M.V., Petrov V.P.***Tver State Medical Academy of Health Ministry of the Russian Federation, Tver,
e-mail: tgma-nauka@mail.ru*

On the basis of 2197 children of both sexes given medico-statistical inspection at the age of 12–17 years the expert system of forecasting of social and environmental risk of formation of functional deviations at teenagers on the basis of a medico-social assessment of a condition of their health was developed. It is revealed that a significant role in formation of functional deviations medico-social factors, such as an incomplete family, intense relationship in the child's family play, aggressive type of communication with contemporaries, not stable extra family contacts with schoolmates, and also absence of motivation to a healthy lifestyle (improper feeding, addictions, weak physical, sanitary and hygienic culture) of both the child, and members of his family. Social and environmental factors can serve as reliable criterion of forecasting of risk of formation of functional deviations at children. Therefore, diagnostics of risk of decrease in level of health of the teenager and formation at him functional deviations can be based on the analysis of the medico-social anamnesis, namely on a certain combination of features of an extra family microsocial environment of the child, the characteristic of an intra family environment and psychological features of an individual. Use by the developed and registered authors of the computer program facilitates data processing and accelerates process of making decision on need of reference of this child in group of risk on formation of functional deviations.

Keywords: children, teenagers, health formation, the functional frustration

Одной из приоритетных задач здравоохранения на современном этапе является развитие профилактического направления. Исследования В.Ю. Альбицкого, А.А. Баранова (2010) [1], Д.П. Дербенева (2006) [3], С.В. Жукова (2011) [5] позволили не только определить наиболее значимые для формирования здоровья периоды, но и сформулировать принципы профилактики нарушения здоровья. Особенно важным с точки зрения формирования репродуктивного здоровья и продолжительности предстоящей жизни является подростковый возраст. В этот

период организм ребенка наиболее уязвим к воздействию медико-биологических, психологических [5] и, что особенно важно, социально-средовых негативных факторов [8]. Известно, что большинство заболеваний функционального класса часто встречаются в подростковом возрасте, характеризующемся не только физиологическими морфо-функциональными изменениями, но и формированием социализации личности, социальной аутоидентификации [5]. Возникает внутриличностная напряженность, которая при достаточной социальной адап-

тации подростка проходит бесследно, а при сниженной развивается дисбаланс адаптационно-регуляторного аппарата вегетативной нервной системы, что клинически может проявляться функциональными отклонениями [9].

Направленность большинства исследований диагностического плана освещает результаты клинико-инструментальных исследований и в меньшей степени влияние социальных и психологических факторов формирования функциональных отклонений. Тем не менее работами С.В. Жукова (2004) [4] и Е.Г. Королюк (2011) [7] показана роль социально-средовых факторов риска снижения уровня здоровья на различных этапах онтогенеза. Однако до настоящего времени требуют уточнения вопросы роли ряда внутрисемейных и внесемейных микросоциальных факторов в развитии функциональных отклонений у детей в современных условиях.

В связи с этим целью настоящего исследования является разработка экспертной системы прогнозирования социально-средового риска формирования функциональных отклонений у детей в возрасте 12–17 лет на основе медико-социальной оценки состояния их здоровья.

Материалы и методы исследования

За период с 2011 по 2013 гг. было обследовано 2197 детей обоего пола в возрасте 12–17 лет. Из них основную группу составили 560 детей с функциональными отклонениями (II группа здоровья), отобранные методом выборочного подхода; в контрольную группу вошли 72 ребенка, не имеющих функциональных отклонений (I группа здоровья), отобранные методом выборочного подхода; популяционную выборку (группа сравнения) составили 1565 детей с различным уровнем здоровья, отобранные методом сплошной выборки. Обследование проводилось в естественных условиях, не отклоняясь от привычного для ребенка режима дня и не нарушая организационно-методических мероприятий образовательного учреждения. В ходе исследования использовались неинвазивные методики. В ходе исследования были использованы следующие медико-социальные методы: экспериментальный, социологический, статистический, психодиагностический. Сбор первичной информации осуществлялся методами неформализованного интервьюирования и анкетирования детей в возрасте 12–17 лет и выкопировки данных из первичной медицинской документации. Оценка микросоциальной составляющей уровня здоровья проводилась с помощью опросника «Микросоциальное окружение современного ребенка». Опросник был разработан нами с учетом литературных данных и был ранее апробирован в ходе пилотного исследования на выборке, состоявшей из 410 школьников 12–14 лет, не вошедших в данное исследование. Полученные результаты были однозначны, свидетельствовали о небольшом количестве социально желательных вопросов и позволили нам использовать его в своей работе.

В ходе работы проводилось математическое планирование объема необходимых исследований. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов вероятностной статистики (многофакторный анализ и кластеризация). Для распознавания классов признаков и построения экспертной системы использован упрощенный вариант последовательного анализа А. Вальда – неоднородная последовательная статистическая процедура распознавания образов, предложенная А.А. Генкиным и Е.В. Гублером [2]. Диагностическая информативность признаков определялась по формуле С. Кульбака. Этот метод получил распространение при неоднородной последовательной процедуре распознавания как способ ранжирования признаков по их дифференциальной информативности. Для оценки достоверности полученных результатов использовались непараметрические критерии (метод угловых отклонений Фишера, критерий Розенбаума), позволяющие оценить достоверность различий при виде распределения отличным от нормального [2]. Корреляционные связи оценивались с помощью индекса Чупрова (k). В ходе статистической обработки полученного материала использовался лицензионный статистический пакет Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

На начальном этапе работы было изучено влияние социально-средовых особенностей внутрисемейного окружения подростков с функциональными отклонениями. Рассматривая влияние внутрисемейного микросоциального окружения на развитие в подростковом возрасте функциональных отклонений, можно выделить следующие закономерности: для подростка с функциональными отклонениями характерна значительная возрастная разница с отцом ($k = 0,25$ усл.ед.), конфликтогенная обстановка в семье и школе ($0,24 < k < 0,32$ усл.ед.), а также наличие у подростка и его окружения аутодеструктивных стереотипов поведения.

Значительная разница в возрасте между ребенком и его родителями является одним из провоцирующих факторов формирования у ребенка функциональных отклонений. Очевидно, данная ситуация объясняется тем, что формирование большинства стереотипов поведения у ребенка и его родителей изначально происходит в разной микросоциальной обстановке. А следовательно, чем больше возрастная разница между ними, тем сложнее родителям принять поведение подростка, адекватно оценить окружающую его микросоциальную среду и избежать внутрисемейных конфликтов, обусловленных несоответствием поведения ребенка стереотипам, принятым родителями.

В то же время при большой разнице в возрасте между подростком и его родителями ребенок не может надеяться на понимание и помощь со стороны родителей

в большинстве конфликтных или потенциально конфликтных ситуаций. Варианты поведения, рекомендуемые родителями, не только не устраняют конфликтогенную ситуацию, но и провоцируют ее дальнейшее развитие.

Одним из маркеров социальной нестабильности у ребенка является структура семьи. Значительное преобладание неполных семей у детей основной группы позволяет расценивать неполную семью, как фактор риска возникновения функциональных отклонений в подростковом возрасте. И ведущая роль в данной ситуации принадлежит отсутствию отца ($k = 0,27$ усл.ед.), которое может рассматриваться как значительный фрустрирующий фактор.

Оценивая роль семьи в формировании функциональных отклонений, важно отметить влияние общения подростка с братьями и сестрами как о первом опыте взаимоотношения со сверстниками. Многие подростки с функциональными отклонениями не имели братьев и сестер ($k = 0,3$ усл.ед.), что является типичным для современной семьи. С одной стороны, наличие в семье единственного ребенка значительно повышает его материальное обеспечение, по сравнению с аналогичной семьей, имеющей двух и более детей, однако единственный ребенок в семье не имеет навыков общения со сверстниками, и его социализация в детском коллективе проходит сложнее. В то же время наличие постоянной конкуренции в семье между детьми разного возраста ведет к формированию у подростка агрессивного стереотипа поведения.

Как показало исследование, в современных условиях, на фоне повышенной информационной и эмоциональной нагрузки на подростка важную роль в возникновении функциональных отклонений играет отсутствие у ребенка рекреационного помещения. Постоянный контакт с окружающими ведет к накоплению отрицательных эмоций, а в дальнейшем к формированию психосоматической патологии. По нашим данным для детей с функциональными отклонениями характерны крайние градации в оценке удовлетворенности вниманием со стороны родителей ($k = 0,42$ усл.ед.). Неоднозначность оценки этого фактора и частые, том числе ежедневные, конфликты с родителями создают благоприятную почву для поддержания психо-эмоционального напряжения у ребенка.

Внесемейное окружение также вносит значительный вклад в формирование функциональных отклонений у современного подростка. Наличие у подростка положительного или отрицательного опыта обще-

ния со сверстниками во многом определяет характер социальной адаптации, определяет риск развития психосоматических расстройств. Оценить напряженность взаимоотношений со сверстниками позволяет анализ качества и количества внесемейных транзакций индивидуума. В этом отношении наиболее показательным примером является количество друзей у ребенка.

По нашим данным большинство обследованных с функциональными отклонениями поддерживали дружеские отношения более, чем с двумя сверстниками, или вообще не имели друзей ($k = 0,28$ усл.ед.). На первый взгляд, многочисленные контакты со сверстниками должны свидетельствовать о достаточной социальной адаптации ребенка. Однако, учитывая, что многие подростки с функциональными отклонениями характеризовали свои взаимоотношения со сверстниками как враждебные ($k = 0,2$ усл.ед.), следует заподозрить скрытую нестабильность социализации этих детей. Не имея достаточного внутрисемейного опыта для поддержания межличностных контактов со сверстниками, подросток с функциональными отклонениями находится в постоянном поиске друзей, перебирая большое количество микросоциальных контактов, на фоне быстрой потери интереса к имеющимся взаимоотношениям. Подтверждением этому суждению может служить прямая корреляционная связь между развитием функционального отклонения и обилием друзей у обследованного ребенка. Обращает на себя внимание выраженная негативная эмоциональная окраска отношения к обучению в школе ($k = 0,26$ усл.ед.) на фоне стремления к общению со сверстниками ($k = 0,38$ усл.ед.).

Другим проявлением напряженной внесемейной социализации детей с функциональными отклонениями служит высокая частота девиантного поведения у друзей обследуемых ($k = 0,32$ усл.ед.). Одним из вариантов компенсации затруднений внесемейной социализации в детском и подростковом возрасте является совершение поступков, выходящих за пределы общепринятых стереотипов поведения. Как правило, такие действия носят негативный, а зачастую и социально опасный характер, хотя возможна нейтральная или позитивная направленность девиантного поведения. Полученные в ходе исследования данные позволяют предположить наличие избирательности в реализации внесемейных контактов у детей с функциональными отклонениями. Такой ребенок пытается улучшить свое иерархическое положение во внесемейном микросоциуме за счет контактов

с «сильными», «независимыми» личностями, не подозревая, что у этих детей имеются аналогичные, если не большие, проблемы социальной адаптации.

На заключительном этапе исследования была разработана кибернетическая модель диагностического процесса, на основе оценки информативности и диагностической ценности социально-средовых факторов риска формирования функциональных отклонений у детей. Вероятностный подход к диагностической процедуре позволил объективно оценить вклад каждого изучаемого признака в процесс классификации. В основу построения системы распознавания образов легли результаты одномерного корреляционного анализа всех изученных социально-средовых факторов.

В ходе исследования для каждого диагностически значимого признака была

рассчитана информационная мера и диагностический коэффициент, а затем на его основе был рассчитан диагностический балл. Сумма баллов, полученная ребенком, составила диагностическое число. Диагностические пороги были рассчитаны так, чтобы ошибка первого рода не превышала 20%. Изучение чувствительности предложенного способа было проведено методом экспертной оценки. Полученные объективные данные интерпретировались двумя независимыми группами: экспертной, в которую входили сотрудники Тверской государственной медицинской академии, и группой практических врачей-педиатров. Предложенная методика характеризовалась избыточной диагностикой по сравнению с данными, полученными с помощью экспертной комиссии (таблица).

Результаты оценки риска формирования функциональных отклонений у подростков ($n = 160$)

Показатель	Предложенная методика		Врачебная оценка		Экспертная оценка	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Оценка риска формирования функциональных отклонений						
Низкий риск	18	11,25	39	24,38	22	13,75
Умеренный риск	46	28,75	56	35,00	45	28,13
Высокий риск	96	60,00	65	40,63	93	58,13
2. Количество расхождения диагнозов (по сравнению с экспертной оценкой), в том числе						
Гипердиагностика	4	2,50	–	–	–	–
Гиподиагностика	–	–	17	10,63	–	–
Суммарно	4	2,50	17	10,63	–	–

По результатам проведенного исследования была разработана и зарегистрирована компьютерная программа «Программа для оценки риска возникновения функциональных отклонений у детей» [6].

Заключение

Таким образом, значительную роль в формировании функциональных отклонений играют медико-социальные факторы, такие как неполная семья, напряженные взаимоотношения в семье ребенка, агрессивный тип общения со сверстниками, нестабильные внесемейные контакты с одноклассниками, а также отсутствие мотивации к здоровому образу жизни (неправильное питание, вредные привычки, слабая физическая, санитарно-гигиеническая культура) как самого ребенка, так и членов его семьи. Социально-средовые факторы могут служить надежным критерием про-

гнозирования риска формирования функциональных отклонений у детей. Диагностика риска снижения уровня здоровья ребенка 11–17 лет и формирования у него функциональных отклонений может быть основана на анализе медико-социального анамнеза, а именно на определенном сочетании особенностей внесемейного микросоциального окружения ребенка, характеристики внутрисемейного окружения и психологических особенностей индивидуума. Использование электронной системы облегчает обработку данных и ускоряет процесс принятия решения о необходимости отнесения данного ребенка в группу риска по формированию функциональных отклонений. Перспективным направлением является дальнейшая автоматизация процесса принятия решения при популяционной диагностике риска формирования функциональных отклонений у детей.

Список литературы

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Макеев Н.И., Антонова Е.В. Условия формирования здоровьесберегающего поведения подростков 15-17 лет // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 1. – С. 44–47.
2. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л. – 1978. – 296 с.
3. Дербенев Д.П., Коваленко И.Л., Орлов Д.А. Распространенность функциональных психических отклонений среди 15–17-летних учащихся средних учебных заведений Тверской области // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2006. – № 5. – С. 22–24.
4. Жуков С.В. Социально-психологические детерминанты формирования и прогрессирования синдрома вегетативной дистонии у детей 12–14 лет: дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2004. – 130 с.
5. Жуков С.В. Формирование здоровья детей – вынужденных переселенцев в отдаленном периоде после осложненной чрезвычайной ситуации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2011. – 37 с.
6. Зайцева А.В., Дербенев Д.П., Жуков С.В. Программа для оценки риска возникновения функциональных отклонений у детей // Свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014611079 от 23.01.2014
7. Королюк Е.Г., Калинин М.Н., Жуков С.В. Хронический социальный стресс: этиология и патофизиология: монография. – Тверь: Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. академии ТГМА, 2011. – 102 с.
8. Королюк Е.Г., Жуков С.В. Влияние хронического социального стресса на уровень здоровья подростков – вынужденных переселенцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 1. – С. 185 – 186.
9. Особенности вегетативной регуляции и минерального обмена у детей с патологией глоточной миндалины. Алексеева Ю.А., Пономарева Л.И., Жуков С.В., Королюк Е.Г., Барашкова А.Б. // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 1. – С. 70.

References

1. Baranov A.A., Albitsky V.Y., Makeev N.I., Antonova E.V. // Russian pediatric magazine. 2010. no. 1. pp. 44–47.
2. Gubler E. V. Computing methods of the analysis and recognition of pathological processes. L. 1978. 296 p.
3. Derbenyov D.P., Kovalenko I.L., Orlov D.A. // Russian academy of medical sciences. Bulletin of National research institute of public health. 2006. no. 5. pp. 22–24.
4. Zhukov S.V. Social and psychological determinants of formation and progressing of a syndrome of vegetative dystonia at children of 12-14 years. // Yew. edging. medical sciences. Smolensk, 2004. 130 p.
5. Zhukov S. V. Formation of health of children – displaced persons in the remote period after the complicated emergency situation // Avtoref. yew. doct. medical sciences. SPb., 2011. 37 p.
6. Zaytseva A.V., Derbenyov D.P., Zhukov S.V. // Evidence of the state registration of the computer program no. 2014611079 of 23.01.2014.
7. Korolyuk E.G., Kalinkin M.N., Zhukov S.V. Hronichesky social stress: etiology and patoaytokines. Monograph. Tver, 2011. 102 p.
8. Korolyuk E.G., Zhukov S.V. // Messenger of new medical technologies. 2009. no. 1. pp. 185–186.
9. Alekseeva Yu.A., Ponomareva L.I., Zhukov S.V., Korolyuk E.G., Barashkova A.B. // Messenger of new medical technologies. 2010. no. 1. pp. 70.

Рецензенты:

Красненков В.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом истории медицины, ГБОУ ВПО ТГМА МЗ РФ, г. Тверь;

Королюк Е.Г., д.м.н., доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом менеджмента ФПДО, ГБОУ ВПО ТГМА МЗ РФ, г. Тверь.

Работа поступила в редакцию 14.10.2014.

УДК 616-035

МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ЗАДАЧ УПРАВЛЕНИЯ РИСКОМ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

Зайцева Н.В., Устинова О.Ю.

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

В статье изложены методологические подходы к оказанию специализированной лечебно-диагностической и профилактической помощи населению территорий санитарно-гигиенического неблагополучия на основе реализации медико-профилактических технологий различной целевой направленности. Предложена классификация медико-профилактических технологий специализированной помощи населению с риск-ассоциированной патологией, базирующаяся на принципах оценки характера и уровня риска, этиопатогенетических закономерностей развития риск-ассоциированного патологического процесса и выраженности его клинико-лабораторной манифестации. Выделены четыре группы медико-профилактических технологий, имеющих конкретные цели и задачи, определена групповая направленность лечебно-профилактических мероприятий, область применения и форма их реализации. Изложены основные направления лечебно-профилактических мероприятий, реализуемых в рамках технологий различной групповой принадлежности. Описаны основные направления взаимодействия территориальных организаций Роспотребнадзора и учреждений здравоохранения в организации специализированной медицинской помощи населению территорий санитарно-гигиенического благополучия. Определено место медико-профилактических технологий различных групп в стратегии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания.

Ключевые слова: медико-профилактические технологии, факторы среды обитания, управление риском

MEDICAL AND PREVENTIVE TECHNOLOGIES FOR THE MANAGEMENT OF HEALTH DISORDERS ASSOCIATED WITH THE ENVIRONMENTAL IMPACT

Zaytseva N.V., Ustinova O.Y.

*FBSI «FSC for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies»,
Perm, e-mail: ustanova@fcrisk.ru*

The paper presents the methodological approaches to specialized diagnostic and treatment and preventive health care for the population, living in the territories with sanitation and hygienic problems. The implementation of medical and preventive technologies for diverse goals constitutes the base of this work. We have proposed the classification of the medical preventive technologies of specialized medical care for the population with risk associated pathology. The proposed classification is based on the principles of health risk type and risk level assessment; etiopathogenetic laws for development of the risk associated pathology processes; the processes' intensity and clinical-laboratory manifestation. We have distinguished four groups of the medical preventive technologies and divided them due to the aims, tasks, types of medical preventive arrangements, application field and type of realization. The study describes the main types of medical and preventive measures that were implemented in accordance with the technology of diverse groups. We have also demonstrated the main ways of interrelation between Rospotrebnadzor affiliations and health care facilities in health care organization for the population from the territories with sanitation and hygienic problems. The place for medical preventive technologies of diverse groups in the strategy of the risk management for the environmentally associated health disorders has been determined.

Keywords: medical preventive technologies, environmental factors, risk management

Приоритетным направлением современной профилактической медицины является предупреждение развития заболеваний, ассоциированных с негативным воздействием факторов среды обитания [1, 3, 6]. Данные эпидемиологических и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что на территориях загрязнения объектов среды обитания заболеваемость населения хронической соматической патологией в 1,2–2,6 раза превышает среднероссийские показатели [1, 3, 8]. Неудовлетворительное состоя-

ние среды обитания является одним из ведущих факторов снижения продолжительности и качества жизни человека [9]. Стратегическое управление риском здоровью населения требует не только целевых комплексных мероприятий, направленных на снижение внешнесредовых рисков, но и разработки новых подходов к организации оказания специализированной медико-профилактической помощи населению на основе широкомасштабного внедрения специализированных медико-профилактических технологий диагностики, лечения

и профилактики риск-ассоциированной патологии [12]. В настоящее время, несмотря на демографическую и социально-экономическую значимость проблемы, система практического здравоохранения РФ не предусматривает оказание специализированной помощи населению, проживающему в районах санитарно-гигиенического неблагополучия; существующие специальные стандарты и протоколы носят рекомендательный характер; отсутствует нормативно-правовая база их реализации; специалисты практического здравоохранения недостаточно информированы о медицинских технологиях диагностики, лечения и профилактики риск-ассоциированных заболеваний.

Многолетний опыт работы ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения» (г. Пермь) в области профилактики риск-ассоциированных заболеваний показывает, что оказание специализированной лечебно-диагностической и профилактической помощи населению на основе целенаправленных медико-профилактических технологий управления риском не только обеспечивает раннее выявление, предотвращение прогрессирования и хронизации риск-ассоциированной патологии, способствует повышению качества и продолжительности жизни населения, снижению инвалидизации и смертности, но и оказывает положительное влияние на социально-экономические и демографические показатели развития промышленных регионов [4, 7, 11]. В целом для успешного развития системы оказания специализированной профилактической помощи населению, проживающему на территориях санитарно-эпидемиологического неблагополучия, необходимо решение следующих задач:

- дальнейшее развитие методологических подходов к диагностике и доказательству патогенетической связи соматической патологии с экспозицией на основе современных высокоинформативных гигиенических, эпидемиологических, клинико-лабораторных, химико-аналитических и математических методов исследования (обоснование критериев и безопасных уровней маркеров экспозиции, биомаркеров негативных эффектов, разработка стандартов и протоколов клинико-лабораторной диагностики, специфических диагностических тест-систем и др.);

- разработка стандартизованных адресных медико-профилактических технологий, адекватных уровню риска развития заболеваний, степени доказанности пато-

генетической связи с экспозицией и выраженности клинико-лабораторной манифестации и т.д.;

- развитие организационных основ применения и оценки эффективности медико-профилактических технологий, предусматривающих различную направленность, уровень и объем оказания специализированной профилактической помощи [1, 2, 3, 6, 7].

Разработаны и совершенствуются методологические основы диагностики риск-ассоциированной патологии, в рамках которых возможность возникновения, прогрессирования и хронизации патологического процесса оценивается с позиции степени опасности действующих факторов риска, подтвержденной экспозиции, идентификации биомаркеров эффекта с использованием клеточно-молекулярных, протеомных и нанотехнологий, анализа системных связей маркеров экспозиции с маркерами негативного ответа [4, 5, 9]. В настоящее время разработано более 50 медико-профилактических технологий управления риском нарушений здоровья населения, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания, базирующихся на принципах оценки характера и уровня риска, учета этиопатогенетических закономерностей развития риск-ассоциированного патологического процесса и выраженности его клинико-лабораторной манифестации, что, в свою очередь, определяет цели, задачи и содержание лечебно-профилактических мероприятий, область применения и форму реализации технологии и т.д. [4, 5, 6, 11]. В соответствии с предложенной классификацией (Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., 2014 г., выделяют следующие виды медико-профилактических технологий:

- по уровню и характеристике риска – для населения с низким, средним или высоким уровнем потенциального риска здоровью; для населения с реализованным риском и причиненным вредом здоровью;

- по патогенетической направленности и выраженности клинической манифестации риск-ассоциированного патологического процесса – технологии, направленные на коррекцию транзиторных нарушений функционального состояния систем адаптации и поддержания гомеостаза у пациентов с синдромом дезадаптации; направленные на лечение и профилактику рекуррентных заболеваний критических органов и систем у пациентов с транзиторной суб/декомпенсацией функционального состояния систем адаптации и поддержания гомеостаза; направленные на лечение и профилактику

хронических соматических заболеваний критических органов и систем у пациентов с персистирующей суб/декомпенсацией функционального состояния систем адаптации и поддержания гомеостаза; направленные на лечение и профилактику риск-ассоциированных заболеваний у пациентов с персистирующей суб/декомпенсацией функционального состояния систем адаптации/поддержания гомеостаза и критических органов и систем;

– по цели, решаемым задачам и содержанию лечебно-профилактических мероприятий – технологии профилактики развития риск-ассоциированной патологии, могут быть направлены на повышение функциональной активности систем адаптации и поддержания гомеостаза с учетом низкого потенциального риска здоровью; технологии профилактики развития риск-ассоциированной патологии, направленные на предотвращение рецидивов рекуррентных заболеваний, восстановление функциональной активности систем адаптации и поддержания гомеостаза, повышение функциональной резистентности критических органов и систем с учетом среднего уровня потенциального риска здоровью; технологии профилактики развития риск-ассоциированной патологии, направленные на лечение и профилактику хронических соматических заболеваний, патогенетическую коррекцию функциональной активности систем адаптации и поддержания гомеостаза, восстановление морфо-функциональной резистентности критических органов и систем с учетом высокого потенциального риска здоровью; технологии лечения и профилактики риск-ассоциированных заболеваний, предупреждения развития осложнений и инвалидизации, направленные на коррекцию патогенетических механизмов развития риск-ассоциированной патологии, ферментативных нарушений на уровне клеточных и субклеточных структур органов-мишеней, восстановление основных видов обмена и поддержание функциональной активности систем адаптации и гомеостаза;

– по области применения выделяют технологии для оздоровительных программ; для целевых профилактических программ; для целевых программ реабилитации; для групповых программ лечения и профилактики; для индивидуальных программ лечения и профилактики

– по материальной базе практической реализации технологии могут быть предназначены для детских лагерей летнего отдыха, летних школьных площадок; для

дошкольных образовательных учреждений; для здравпунктов предприятий; для санаториев-профилакториев; для амбулаторно-поликлинического звена учреждений здравоохранения; для дневных стационаров; для стационаров круглосуточного пребывания; для клинических подразделений специализированных научных центров (табл. 1).

Содержание медико-профилактических технологий, в частности область применения технологии, перечень биомаркеров экспозиции и биомаркеров негативных эффектов, направленность лечебно-профилактических мероприятий, фармакологическое и физиотерапевтическое обеспечение, база практической реализации, помимо санитарно-гигиенических критериев, определяются этиологическими, эпидемиологическими и клиническими особенностями риск-ассоциированного процесса, ведущими из которых являются: природа фактора риска, механизм и пути его воздействия, патогенетические закономерности развития патологического процесса, характеристика целевой группы, класс и нозологическая форма риск-ассоциированного патологического процесса (согласно МКБ-10), тяжесть и стадия течения и т.д. [4, 6, 11].

Лечебно-профилактические мероприятия технологий управления риском должны обеспечивать: коррекцию риск-ассоциированных патофизиологических и патоморфологических нарушений в органах-мишенях; восстановление основных видов обмена, баланса окислительных и антиоксидантных процессов, кислотно-щелочного равновесия на системном, клеточном и субклеточном уровнях; стимуляцию факторов иммунологической защиты и неспецифической реактивности; восстановление адаптационных резервов органов и систем, нейровегетативной регуляции, гормонального гомеостаза; при воздействии химических факторов риска – восстановление мембранно-клеточных, органных механизмов биотрансформации и элиминации химических веществ и их метаболитов. Лечебно-профилактические мероприятия включают комплекс фармакологических средств, физиотерапевтических и бальнеологических методов, диетотерапию, лечебную физкультуру и т.д. Фармакологическая составляющая лечебно-профилактических мероприятий должна базироваться на препаратах, допущенных в клинической практике, обладающих совместимостью и минимальным количеством вероятных побочных эффектов [4, 5, 6, 7].

**Классификация медико-профилактических технологий управления риском нарушений здоровья населения, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания
(Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., 2014)**

Группа технологий	Патогенетическая направленность технологии	Клиническая направленность технологии	Область применения	Форма реализации	Кратность применения	База реализации
Группа А Технологии профилактики риск-ассоциированных транзитных нарушений функционального состояния систем адаптации и поддержания гомеостаза	Повышение функциональной активности систем адаптации и поддержания гомеостаза с учетом низкого потенциального риска здоровью	Синдром дезадаптации, манифестирующий острыми инфекционными заболеваниями и нарушениями функционального состояния органов и систем транзитного характера	Оздоровительные программы	Организованные коллективы	1–2 раза в год	Детские лагеря летнего отдыха, летние школьные площадки, дошкольные образовательные учреждения, медицинские кабинеты школ, здравпункты предприятий, санатории-профилактории, амбулаторно-поликлиническое звено учреждений здравоохранения
Группа В Технологии профилактики риск-ассоциированных рекуррентных заболеваний	Повышение функциональной резистентности критических органов и систем к воздействию факторов риска, восстановление функциональной активности систем адаптации и поддержания гомеостаза с учетом среднего уровня потенциального риска здоровью	Рекуррентные заболевания критических органов и систем (повторные острые воспалительные заболевания, функциональная патология органов и систем) на фоне транзитной суб- или декомпенсации систем адаптации и поддержания гомеостаза	Целевые профилактические программы, целевые программы реабилитации	Организованные коллективы, индивидуальная профилактика	2 раза в год	Детские лагеря летнего отдыха, летние школьные площадки, дошкольные образовательные учреждения, медицинские кабинеты школ, здравпункты предприятий, санатории-профилактории, амбулаторно-поликлиническое звено учреждений здравоохранения, стационары дневного пребывания
Группа С Технологии лечения и профилактики риск-ассоциированных хронических соматических заболеваний с персистирующей декомпенсацией функционального состояния систем адаптации и поддержания гомеостаза	Восстановление морфофункциональной резистентности критических органов и систем к воздействию факторов риска среды обитания, повышение функциональной активности систем адаптации и поддержания гомеостаза с учетом высокого уровня потенциального риска здоровью	Хронические заболевания критических органов и систем на фоне персистирующей суб- или декомпенсации функционального состояния систем адаптации и поддержания гомеостаза	Целевые программы лечения, профилактики и реабилитации	Индивидуальная, групповая	2–3 раза в год	Стационары дневного пребывания, стационары круглосуточного пребывания или амбулаторно-поликлиническое звено учреждений здравоохранения
Группа Д Технологии лечения и профилактики риск-ассоциированных заболеваний с персистирующей суб- или декомпенсацией функционального состояния критических органов и систем поддержания гомеостаза	Коррекция специфических нарушений на уровне клеточных и субклеточных структур органов-мишеней, восстановление морфофункционального состояния критических органов и систем, патогенетическая коррекция основных видов обмена, нейроэндокринной регуляции, иммунореактивности и т.д. с учетом характера и степени причиненного вреда здоровью	Риск-ассоциированные заболевания критических органов и систем с прогрессирующим течением и устойчивостью к базисной терапии, протекающие на фоне персистирующей суб- или декомпенсации функционального состояния систем адаптации и поддержания гомеостаза	Целевые программы лечения, профилактики и реабилитации	Индивидуальная	Индивидуально	Стационары дневного пребывания, стационары круглосуточного пребывания, амбулаторно-поликлиническое звено учреждений здравоохранения, клинических подразделений специализированных научных центров

Программы лечебно-профилактических мероприятий включают два основных блока: базовый, направленный на коррекцию риск-ассоциированных патофизиологических и патоморфологических нарушений в системах и органах-мишенях, и патогенетический, направленный на коррекцию

вторичных риск-ассоциированных сдвигов в системах адаптации и поддержания гомеостаза. Базовый блок технологий управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием химических факторов, дополнительно включает мероприятия, направленные на снижение уровня содержа-

ния химических веществ и их метаболитов в организме (эфферентная терапия). Эфферентная терапия предполагает стимуляцию механизмов естественной элиминации (усиленный питьевой режим, дыхательная гимнастика, спелеотерапия, термотерапия, водные процедуры и т.д.) химических веществ и их метаболитов и нормализацию/повышение активности процессов их биотрансформации (диетическое питание, фармакопейные препараты). При содержании химических веществ в крови, превышающем 2RL, требуется проведение мероприятий дополнительной элиминации (назначение энтеросорбентов, холеретиков, холесекретиков, методов дезинтоксикационной терапии). Опыт внедрения системы специализированной профилактической и лечебно-диагностической помощи на территориях санитарно-эпидемиологического неблагополучия РФ показал, что востребованность в различных видах медико-профилактических технологий управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с факторами среды обитания, составляет: для технологий профилактики риск-ассоциированных транзиторных нарушений функционального состояния систем адаптации – 35%; для технологий профилактики риск-ассоциированных рекуррентных заболеваний – 30%; для технологий лечения и профилактики риск-ассоциированных хронических соматических заболеваний – 20%; для технологий лечения и профилактики риск-ассоциированных заболеваний – 15% [3, 12].

Стратегическое решение о необходимости внедрения системы оказания специализированной профилактической помощи на основе медико-профилактических технологий управления рисками принимается территориальными органами Роспотребнадзора с одновременным определением конкретной цели и задач, стоящих перед ней, конкретизацией конечных результатов, планированием сроков практической реализации, определением механизмов взаимодействия территориальных организаций Роспотребнадзора и учреждений практического здравоохранения, выделением сил и средств для функционирования системы в целом и т.д.

Оперативное управление риском осуществляется совместно территориальными организациями Роспотребнадзора и учреждениями практического здравоохранения и состоит в динамическом установлении перечня наиболее значимых по уровню и характеристике факторов риска, уязвимых категорий населения или трудовых коллективов, качественной и количественной характеристике эпидемиологических за-

кономерностей риск-ассоциированной патологии (территориальные организации Роспотребнадзора), выборе конкретной технологии, целевых групп, материальной базы реализации технологии, установление кратности ее реализации, осуществлении лечебно-профилактических мероприятий и т.д. (учреждения практического здравоохранения).

Таким образом, четко сформулированная область применения (оздоровительные программы, целенаправленные групповые программы профилактики, индивидуальные программы лечения или профилактики), цель (профилактика формирования риск-ассоциированного заболевания, лечение и профилактика прогрессирования риск-ассоциированного заболевания), характеристика целевой группы, перечень диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяют определить место конкретной медико-профилактической технологии в стратегическом и оперативном управлении рисками здоровьем населения. Технологии, направленные на предотвращение развития риск-ассоциированных заболеваний (группы А, В, С), обеспечивают практическое решение стратегических задач снижения общей заболеваемости населения и предотвращения роста отдельных классов болезней, в то время как технологии, направленные на лечение и профилактику прогрессирования риск-ассоциированных (группа D) заболеваний, – снижение уровня инвалидизации и смертности. В целом система оказания специализированной медико-профилактической помощи для управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания, обеспечивает решение стратегических вопросов повышения качества и продолжительности жизни населения, снижение смертности и инвалидизации.

Список литературы

1. Бухарин О.В., Зверев А.Ф., Карташова О.Л., Киргизова С.Б. Прогнозирование развития болезней органов дыхания у детей, проживающих на техногенно загрязненных территориях // Гигиена и санитария. – 2010. – № 6. – С. 76.
2. Гончаренко А.В., Гончаренко М.С. Механизмы повреждающего действия токсических концентраций марганца на клеточном и субклеточном уровнях // pISSN 2225-5486, eISSN 2226-9010, Biological Bulletin. – 2012. – № 2. – С. 47–57.
3. Зайцева Н.В. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова. – Пермь, Книжный формат, 2011. – 489 с.
4. Зайцева Н.В. Экодетерминированные гастродуодениты у детей / Н.В. Зайцева, А.И. Аминова, О.Ю. Устинова, И.В. Май. – Пермь: Изд-во «Книжный формат», 2009. – 320 с.
5. Зайцева Н.В., Аминова А.И., Устинова О.Ю., Макалова О.А. Особенности формирования рецидивирующих обструктивных бронхитов у детей с контаминацией биосред

хлорорганическими соединениями // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 227–228.

6. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Совершенствование стратегических подходов к профилактике заболеваний, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 11 (248). – С. 14–19.

7. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Профилактика заболеваний органов дыхания у детей в условиях воздействия химических факторов среды обитания // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2014. – № 2. – С. 23–27.

8. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2012 году // Статистические материалы. Часть VI: сб. материалов ФГБУ «Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ при содействии специалистов Департамента анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения МЗ РФ. – М., 2013. – 144 с.

9. Онищенко Г.Г. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова; под ред. Г.Г. Онищенко. – Пермь: Книжный формат. – 2011. – С. 177–179.

10. Парахонский А.П. Медицинские аспекты взаимодействия человека с окружающей средой // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 7 – С. 220–222.

11. Устинова О.Ю., Байдина А.С., Маклакова О.А., Лузетский К.П., Мазунина Д.Л., Пермяков И.А. Нейровегетативные дисфункции у детей, проживающих на территории с повышенным уровнем марганца в питьевой воде // Известия Самарского научного центра российской академии наук. – 2013. – Т. 15, № 3(6). – С. 1845–1849.

12. Устинова О.Ю. Организация лечебно-диагностической помощи в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания и производственной деятельности для задач снижения риска здоровью населения // Здоровье населения и среда обитания. – 2010. – № 11 (212). – С. 36–38.

References

1. Bukharin O.V., Zverev A.F., Kartashova O.L., Kirgizova S.B. Prognozirovanie razvitiya bolezney organov dyihaniya u detey, prozhivayuschih na tehnogenno zagryaznennykh territoriyah // Gigiena i sanitariya. 2010. no. 6. pp. 76.

2. Goncharenko A.V., Goncharenko M.S. Mehanizmy povrezhdayushchego deystviya toksicheskikh kontsentratsiy margantsa na kletochnom i subkletochnom urovnyah // pISSN 2225-5486, eISSN 2226-9010, Biological Bulletin. 2012. no. 2. pp. 47–57.

3. Zaytseva N.V. Gigienicheskie aspekty narusheniya zdorovya detey pri vozdeystvii himicheskikh faktorov sredy obitaniya / Zaytseva N.V., Ustinova O.Yu., Aminova A.I. // Perm. Knizhnyy format, 2011. 489 p.

4. Zaytseva N.V. Ekodeterminirovannyye gastroduodenity u detey / Zaytseva N.V., Aminova A.I., Ustinova O.Yu., May I.V. // Perm. izd-vo «Knizhnyy format». 2009. 320 p.

5. Zaytseva N.V., Aminova A.I., Ustinova O.Yu., Maklakova O.A. Osobennosti formirovaniya retsidiviruyuschih obstruktivnykh bronhitov u detey s kontaminatsiyey biosred hlrorganicheskimi soedineniyami // Allergologiya i immunologiya. 2011. T. 12, no. 2. pp. 227–228.

6. Zaytseva N.V., Ustinova O.Yu., Zemlyanova M.A. Sovershenstvovanie strategicheskikh podhodov k profilaktike zabolevaniy, assotsiirovannykh s vozdeystviem faktorov sredy obitaniya // Zdorove naseleniya i sreda obitaniya. 2013. no. 11 (248). pp. 14–19.

7. Zaytseva N.V., Ustinova O.Yu., Zemlyanova M.A. Profilaktika zabolevaniy organov dyihaniya u detey v usloviyakh vozdeystviya himicheskikh faktorov sredy obitaniya // Voprosy shkolnoy i universitetskoy meditsiny i zdorovya. 2014. no. 2. pp. 23–27.

8. Obschaya zaboлеваemost detskogo naseleniya Rossii (0–14 let) v 2012 godu. Statisticheskie materialy. Chast VI. Sbornik materialov FGBU «Tsentralnogo NII organizatsii i informatizatsii zdavoohraneniya» MZ RF pri sodeystvii spetsialistov Departamenta analiza, prognoza i innovatsionnogo razvitiya zdavoohraneniya MZ RF // M., 2013. 144 p.

9. Onischenko G.G. Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorovya pri vneshnesredovoy ekspozitsii himicheskikh faktorov / G.G. Onischenko, N.V. Zaytseva, M.A. Zemlyanova; pod red. G.G. Onischenko. Perm: Knizhnyy format. 2011. pp. 177–179.

10. Parahonskiy A.P. Meditsinskie aspekty vzaimodeystviya cheloveka s okruzhayushchey sredoy // Sovremennyye naukoemkie tehnologii. 2010. no. 7 pp. 220–222.

11. Ustinova O.Y., Baydina A.S., Maklakova O.A., Luzhet-skiy K.P., Mazunina D.L., Permyakov I.A. Neyrovegetativnyye disfunktsii u detey, prozhivayuschih na territorii s povyshennym urovнем margantsa v pitevoy vode // Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra rossiyskoy akademii nauk. 2013. Tom 15 no. 3(6). pp. 1845–1849.

12. Ustinova O.Yu. Organizatsiya lechbeno-diagnosticheskoy pomoschi v usloviyakh sanitarno-gigienicheskogo neblagopoluchiya sredy obitaniya i proizvodstvennoy deyatel'nosti dlya zadach snizheniya riska zdorov'yu naseleniya // Zdorove naseleniya i sreda obitaniya, 2010. no. 11 (212). pp. 36–38.

Рецензенты:

Землянова М.А., д.м.н., доцент, профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности, Пермский государственный научно-исследовательский университет, г. Пермь;

Шур П.З., д.м.н., заведующий отделом оценки риска, ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 06.10.2014.

УДК 577.218

ИЗМЕНЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ КОПИЙНОСТИ ГЕНОВ OCT4 И SOX2 ПРИ МАЛИГНИЗАЦИИ ТКАНЕЙ ЖЕЛУДКА

Кит О.И., Водолажский Д.И., Геворкян Ю.А., Кутилин Д.С., Малейко М.Л.,
Двадненко К.В., Енин Я.С., Гудуева Е.Н.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства
здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Октамер-4 (*OCT4*) и транскрипционный фактор *SOX2* участвуют в регуляции работы человеческих эмбриональных стволовых клеток и поэтому могут играть важную роль в прогрессии развития опухолей. Поскольку мало что известно об эффективности *OCT4* и *SOX2* в качестве потенциальных биомаркеров прогрессии рака желудка, методом RT-qPCR исследовали изменение степени относительной копиюности этих двух генов в различных гистологических типах тканей рака желудка (аденокарцинома G1-2, аденокарцинома G3, аденокарцинома G3 в сочетании с перстневидноклеточным раком и перстневидноклеточный рак) по сравнению с прилежащими здоровыми тканями. Установлено достоверное уменьшение степени относительной копиюности генов *OCT4* и *SOX2* в тканях рака желудка гистологических типов аденокарцинома G1-2 и аденокарцинома G3. При других гистологических типах рака желудка (аденокарцинома G3 в сочетании с перстневидноклеточным раком и перстневидноклеточный рак) достоверного изменения относительной копиюности генов *OCT4* и *SOX2* не обнаружено.

Ключевые слова: относительная копиюность генов, биомаркер, аденокарцинома, перстневидноклеточный рак, Real-Time qPCR, пролиферация, дифференцировка, факторы транскрипции, *OCT4*, *SOX2*

CHANGES IN THE RELATIVE COPY NUMBER OF OCT4 AND SOX2 GENES IN MALIGNANCY OF GASTRIC TISSUE

Kit O.I., Vodolazhskiy D.I., Gevorkyan Y.A., Kutilin D.S., Maleyko M.L.,
Dvadnenko K.V., Enin Y.S., Gudueva E.N.

Federal State Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Rostov-on-Don, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Octamer-4 (*OCT4*) and the transcription factor *SOX2* are involved in the regulation of human embryonic stem cells and may therefore play an important role in the progression of tumors. Since little is known about the effectiveness of *OCT4* and *SOX2* as potential biomarkers in the progression of gastric cancer, the variation of the degree of the relative copy number of these two genes was investigated by RT-qPCR in different histological types of gastric cancer tissues (adenocarcinoma G1-2, adenocarcinoma G3, adenocarcinoma G3 in combination with signet-ring cell stomach cancer and signet-ring cell cancer solely) compared with the adjacent healthy tissues. The significant decrease in the degree of relative copy number of genes *OCT4* and *SOX2* was found in the tissues of gastric cancer of histological types of adenocarcinoma G1-2 and adenocarcinoma G3. For other histological types of gastric cancer (adenocarcinoma G3 combined with signet-ring cell cancer and signet-ring cell cancer solely) significant changes in the relative copy number of genes *OCT4* and *SOX2* were not detected.

Keywords: relative copy number of genes, adenocarcinoma, signet-ring cell stomach cancer, Real-Time qPCR, proliferation, differentiation, transcription factors, *OCT4*, *SOX2*

По данным ВОЗ, среди злокачественных новообразований у мужского и женского населения рак желудка занимает четвертое и пятое место в мире соответственно [1]. В России рак желудка по распространенности занимает седьмое место среди онкологических заболеваний, но характеризуется более высокой летальностью [2].

Исследования механизмов канцерогенеза необходимы для разработки новых терапевтических подходов и поиска потенциальных молекулярных маркеров, пригодных для ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания [3].

Изменение числа копий гена (copy number variation, CNV) является одним из основных механизмов изменения степени экспрессии потенциальных онкогенов

и генов-супрессоров опухолей раковыми клетками [4]. CNV – вид генетического полиморфизма, возникающий в результате несбалансированных хромосомных перестроек, таких как делеции и дупликации. Результатом вариации может явиться снижение или повышение числа копий определенного гена и, следовательно, пониженная или повышенная экспрессия продукта гена – белка или некодирующей РНК [5].

В работах Chen Z. [6] и Y.-D. Wang [7] было установлено, что изменение степени экспрессии генетических локусов *OCT4* и *SOX2* может рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров малигнизации тканей желудка. Ген *OCT4* кодирует транскрипционный фактор, участвующий в самообновлении недифференцированных эм-

бриональных стволовых клеток и широко используется как маркер для недифференцированных клеток. Нокдаун гена *OCT4* вызывает дифференцировку эмбриональных стволовых клеток человека. Белок *OCT4* образует гетеродимер с белком *SOX2*. *SOX2* связывается с ДНК совместно с *OCT4* в непалиндромной последовательности, чтобы активировать транскрипцию ключевых факторов плюрипотентности [8]. Удивительно, но регулирование энхансеров *OCT4-SOX2* может происходить без *SOX2*, вероятно, за счет экспрессии других *SOX* белков. Тем не менее группа исследователей пришла к выводу, что основная роль *SOX2* в эмбриональных стволовых клетках – контролировать экспрессию *OCT4*, и оба этих гена поддерживают экспрессию друг друга [9].

Опухолевые клетки характеризуются измененными сигнальными путями, обеспечивающими, в частности, приобретение независимых или автономных сигналов к росту и неограниченного потенциала к пролиферации [10].

Поэтому целью нашего исследования стало изучение изменения относительной копийности генетических локусов *OCT4* и *SOX2* при малигнизации тканей желудка.

Материалы и методы исследования

Клиническим материалом для исследования послужили ткани (опухолевые и условно здоровые) 29 пациентов Юга России с гистологически подтвержденным диагнозом рак желудка: аденокарциномы G1-G2 (15 пациентов), G3 (5 пациентов), перстневидноклеточным раком (5 пациентов) и смешанного типа (аденокарцинома G3-перстневидноклеточный рак) (4 пациента). Образцы тканей были получены в процессе хирургического вмешательства в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте (РНИОИ) с 2013 по 2014 гг. Все пациенты, вошедшие в данное исследование, имели ECOG статус от 0 до 2. Для верификации образцов тканей проводилось стандартное патолого-морфологическое исследование с окрашиванием фиксированных срезов гематоксилин-эозином. Биоптаты тканей после проведения патолого-морфологического исследования классифицировали на две группы: опухолевые (малигнизированные) и контрольные (не малигнизированные) образцы.

Получение препаратов геномной ДНК

Геномную ДНК экстрагировали из свежзамороженных операционных биоптатов тканей желудка с использованием лизирующего SDS-содержащего буфера в присутствии протеиназы-К и последующей

фенол-хлороформной экстракцией [11]. Концентрацию полученных препаратов ДНК измеряли на флуориметре Qubit 2.0® (Invitrogen, США) с использованием набора Quant-iT™ dsDNA High-Sensitivity (HS) Assay Kit (Invitrogen, США). Для проведения Real-Time qPCR концентрацию образцов ДНК нормализовывали до величины 2 нг/мкл.

Определение относительной копийности генетических локусов методом Real-Time qPCR (RT-qPCR)

RT-qPCR используется для оценки относительной копийности генов наряду с другими методами [12]. Принцип метода заключается в одновременной амплификации гена-мишени и референтного гена в опытной и контрольной пробах. Вывод об изменении дозы гена делается на основании анализа соотношения сигналов, продуцируемых амплификатами изучаемой и референтной последовательностей, относительная величина определяется методом ΔCt [13]. Прямые и обратные праймеры были разработаны с использованием референтных последовательностей ДНК NCBI GenBank (таблица). Каждые 25 мкл ПЦР-смеси для анализа содержали 10 нг геномной ДНК, 0,2 mM dNTP's, по 100 нМ прямого и обратного праймеров для референтного гена или гена-мишени, 2,5 mM MgCl₂, ПЦР-буфер, 0,05 u/μl ДНК-полимераза *Thermus aquaticus* («Синтол», Россия). В качестве красителя использовали SYBR®Green I (Invitrogen, США). Амплификация каждой из проб осуществлялась в трех повторностях.

Количественная RT-PCR амплификация проводилась с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA) в соответствии с инструкциями производителя по следующей программе: 95°C 3 мин, и 40 циклов при 95°C 10 с, 58°C 30 секунд (чтение оптического сигнала красителя FAM для красителя SYBR-Green) и 72°C 15 секунд. Первичные данные RT-qPCR получали с использованием программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager (ver. 2.1). Генетический локус *B2M* [14] использовали в качестве референтного для нормализации полученных показателей количественной RT-qPCR.

Усредненные данные по каждому генетическому локусу нормировались по усредненному показателю референтного гена *B2M* для получения величины ΔCt ($\Delta Ct = Ct$ (исследуемого гена) – $Ct(B2M)$). Относительную копийность генетического локуса (RQ) рассчитывали по формуле $2^{-\Delta Ct}$. Далее вычисляли медиану [15] $RQ_{оп}$ опухолевых образцов и медиану $RQ_{к}$ контрольных (условно нормальная ткань) для каждого генетического локуса и рассчитывали соотношение относительной копийности генов в опухолевой ткани по отношению к нормальной ткани желудка: $RQ_{оп}/RQ_{к}$.

Статистический анализ выполняли с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 8.0. Оценку различий проводили с использованием критерия Манна – Уитни [15] для порогового уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Праймеры для определения относительной копийности генов

№ п/п	Наименование	№ NCBI GenBank	Хромосомная локализация
1.	<i>B2M</i>	NM_004048.2	15q21-q22.2
2.	<i>OCT4 (POU5F1)</i>	NM_001285987.1	6p21.31
3.	<i>SOX2</i>	NM_003106.3	3q26.3-q27

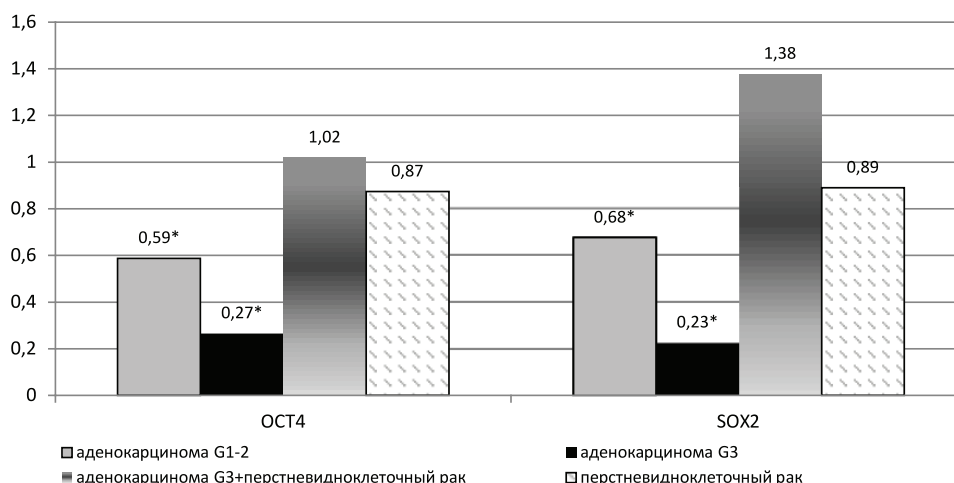
Результаты исследования и их обсуждение

Приблизительно 90% всех случаев рака желудка — это аденокарциномы эпителиального происхождения [16]. Желудочные аденокарциномы различаются по степени дифференцировки их клеток на высоко-, умеренно- (соответственно стадии G 1-2) и низкодифференцированные аденокарциномы (стадия G3). Для высокодифференцированных опухолей характерно строение клеток, близкое строению клеток нормальной ткани, из которой образовалась данная опухоль. В случае средне- и малодифференцированных опухолей сходство структуры клеток в опухоли и исходной ткани снижается, становится «стёртым». В рамках настоящего исследования у пациентов с аденокарциномой желудка стадии G 1-2 обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение относительной копийности генов *OCT4* и *SOX2* в опухолевой ткани желудка по сравнению с нормальной тканью на 41% и 32% соответственно (рисунок). У пациентов с аденокарциномой желудка (стадия G3) также обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение копийности *OCT4* и *SOX2* на 73,5 и 77,4% соответственно. Полученные результаты являются весьма интересными, потому как и *OCT4* и *SOX2* являются маркерами недифференцированных клеток, и предполагаемым результатом было бы увеличение их копийности в опухолевой ткани желудка по мере дедифференцировки опухолевых клеток. Данный эффект можно объяснить возможными мутациями нуклеотидных последовательностей локусов, к которым были

подобраны праймеры. Эти мутации могут изменить эффективность взаимодействия праймеров с ДНК-матрицей, что приводит к понижению наработки продукта амплификации, а при расчетах — к проявлению снижения относительной копийности генов в низко-дифференцированной опухолевой ткани по сравнению с нормальной. Правда, следует отметить, что и в этом случае можно говорить о понижении относительной копийности нормальной матрицы генетического локуса. Поэтому постепенное снижение относительной копийности нормальной матрицы генов *OCT4* и *SOX2* при переходе от нормальной ткани к аденокарциноме желудка стадии G 1-2 и далее к аденокарциноме желудка стадии G3 может служить маркером как малигнизации ткани, так и разной стадии этого процесса.

При смешанном типе рака (аденокарцинома G3+ перстневидноклеточный рак) обнаружена только тенденция к амплификации гена *SOX2* и отсутствие изменения копийности *OCT4* по сравнению с условно нормальной тканью желудка. Эти данные согласуются с литературными, согласно которым при некоторых видах рака, в частности при плоскоклеточном раке легких, наблюдается увеличение числа копий гена *SOX2* [17].

Перстневидноклеточный рак желудка — одна из гистологических форм желудочной карциномы. При раке желудка перстневидноклеточного типа достоверных изменений копийности генов *OCT4* и *SOX2* относительно условно нормальной ткани желудка не обнаружено, относительная копийность этих генов находится на одинаковом уровне (рисунок).



Изменение копийности генов *OCT4* и *SOX2* при разных гистологических типах рака желудка
(* отмечены статистически достоверные отличия для порогового уровня $p < 0,05$)

Таким образом, наше исследование показало, что изменение относительной копийности генов *OCT4* и *SOX2* можно использовать

в качестве молекулярного биомаркера, позволяющего дифференцировать аденокарциномы G1-2 и G3 от других гистологических

типов рака желудка. Полученные данные свидетельствуют об интенсивном мутационном процессе в генетических локусах *OCT4* и *SOX2* и сонаправленном изменении копийности этих генов при рассматриваемых гистологических типах рака желудка.

Список литературы

1. Гублер Е.В., Генкин А.А. 1973. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – 2-е изд. – Л: Медицина, 1973. – 141 с.
2. Корниенко И.В., Водолажский Д.И., Вейко В.П., Щербаков В.В., Иванов П.Л. Подготовка биологического материала для молекулярно-генетических идентификационных исследований при массовом поступлении неопознанных тел. – Ростов-на-Дону: ООО «Ростиздат», 2001.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – М., 2013. – С. 230.
4. Chambers I., Tomlinson S.R. (July 2009). The transcriptional foundation of pluripotency. *Development* 136 (14): 2311–22. doi:10.1242/dev.024398.PMC 2729344. PMID 19542351.
5. Chen Z., Xu W.R., Qian H., Zhu W., Bu X.F., Wang S., Yan Y.M., Mao F., Gu H.B., Cao H.L., Xu X.J. Oct4, a novel marker for human gastric cancer // *J Surg Oncol.* – 2009. – № 99(7). – P. 414–419.
6. Dicken B.J., Bigam D.L., Cass C., Mackey J.R., Joy A.A., Hamilton S.M. Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions // *Ann Surg.* – 2005. – № 241(1). P. 27–39.
7. Livak K.J., Schmittgen T.D. *Methods.* – 2001. – № 25. – P. 402–408.
8. Nadauld L., Regan J.F., Miotkel L., Pai R.K., Longacre T.A., Kwok S.S., Saxonov S., Ford J.M., Ji H.P. Quantitative and Sensitive Detection of Cancer Genome Amplifications from Formalin Fixed Paraffin Embedded Tumors with Droplet Digital PCR // *Transl Med.* – 2012. – № 2. – P. 1–5.
9. Smith M.G., Hold G.L., Tahara E., El-Omar E.M. Cellular and molecular aspects of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – № 12(19). – P. 2979–2990.
10. Souza C.R.T., Leal M.F., Calcagno D.Q., Sozinho E.K.C., Borges B.N., Montenegro R.C., Ribeiro dos Santos A.K.C., Batista dos Santos S.E., Ribeiro H.F., Assumpcao P.P., Smith M.A.C., Burbano R.R. 2013. MYC Deregulation in Gastric Cancer and Its Clinicopathological Implications. *PLOS ONE*. 8, e64420.
11. Sasaki H., Yokota K., Hikosaka Y., Moriyama S., Yano M., Fujii Y. 2012. Increased Sox2 copy number in lung squamous cell carcinomas. *Exp Ther Med.* 1, 44–48.
12. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // *Cancer Journal for Clinicians.* – 2011. – № 61, № 2. – P. 69–90.
13. Junnila S., Kokkola A., Karjalainen-Lindsberg M., Puolakkainen P., Monni O. Genome-wide gene copy number and expression analysis of primary gastric tumors and gastric cancer cell lines // *BMC Cancer.* – 2010. – P. 2–11.
14. Jump up Masui S., Nakatake Y., Toyooka Y., Shimamoto D., Yagi R., Takahashi K., Okochi H., Okuda A., Matoba R., Sharov A.A., Ko M.S., Niwa H. (June 2007). Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells. *Nat. Cell Biol.* 9 (6): 625–35. doi:10.1038/ncb1589. PMID 17515932.
15. Wang Y.-D., Cail N., Wu X.-L., Cao H.-Z., Xie L.-L., Zheng P.-S. 2013. OCT4 promotes tumorigenesis and inhibits apoptosis of cervical cancer cells by miR-125b/BAK1 pathway. *Cell Death and Disease.* 4, 1–10.
16. Wisniewski F., Calcagno D.Q., Leal M.F., dos Santos L.C., Giguek Cde O., Chen E.S., Pontes T.B., Assumpção P.P., de Assumpção M.B., Demachki S., Burbano R.R., Smith Mde A. 2013. Reference genes for quantitative RT-PCR data in gastric tissues and cell lines. *World J Gastroenterol.* 19(41), 7121–7128.
17. Zhu C.Q., Shih W., Ling C.H., Tsao M.S. 2006. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J. Clin. Pathol.* 59(8), 790–800.
2. Kornienko I.V., Vodolazhskiy D.I., Veyko V.P., Scherbakov V.V., Ivanov P.L. 2001. Podgotovka biologicheskogo materiala dlya molekulyarno-geneticheskikh identifikatsionnykh issledovaniy pri massovom postuplenii neopoznannykh tel. *Rostov-na-Donu: OOO «Rostizdat».*
3. Sostoyanie onkologicheskoy pomoschi naseleniyu Ros-sii v 2012 godu. 2013. Pod redaktsiey Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovov G.V. FGBU «MNIIOI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii: Moskva, pp. 230.
4. Chambers I, Tomlinson SR (July 2009). The transcriptional foundation of pluripotency. *Development* 136 (14): 2311–22. doi:10.1242/dev.024398.PMC 2729344. PMID 19542351.
5. Chen Z., Xu W.R., Qian H., Zhu W., Bu X.F., Wang S., Yan Y.M., Mao F., Gu H.B., Cao H.L., Xu X.J. 2009. Oct4, a novel marker for human gastric cancer. *J Surg Oncol.* 99(7), 414–419.
6. Dicken B.J., Bigam D.L., Cass C., Mackey J.R., Joy A.A., Hamilton S.M. 2005. Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions. *Ann Surg.* 241(1), 27–39.
7. Livak K.J., Schmittgen T.D. 2001. *Methods.* 25, 402–408.
8. Nadauld L., Regan J.F., Miotkel L., Pai R.K., Longacre T.A., Kwok S.S., Saxonov S., Ford J.M., Ji H.P. 2012. Quantitative and Sensitive Detection of Cancer Genome Amplifications from Formalin Fixed Paraffin Embedded Tumors with Droplet Digital PCR. *Transl Med.* 2, 1–5.
9. Smith M.G., Hold G.L., Tahara E., El-Omar E.M. 2006. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 12(19), 2979–2990.
10. Souza C.R.T., Leal M.F., Calcagno D.Q., Sozinho E.K.C., Borges B.N., Montenegro R.C., Ribeiro dos Santos A.K.C., Batista dos Santos S.E., Ribeiro H.F., Assumpcao P.P., Smith M.A.C., Burbano R.R. 2013. MYC Deregulation in Gastric Cancer and Its Clinicopathological Implications. *PLOS ONE*. 8, e64420.
11. Sasaki H., Yokota K., Hikosaka Y., Moriyama S., Yano M., Fujii Y. 2012. Increased Sox2 copy number in lung squamous cell carcinomas. *Exp Ther Med.* 1, 44–48.
12. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. 2011. Global cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicians.* 61, № 2, 69–90.
13. Junnila S., Kokkola A., Karjalainen-Lindsberg M., Puolakkainen P., Monni O. 2010. Genome-wide gene copy number and expression analysis of primary gastric tumors and gastric cancer cell lines. *BMC Cancer.* 2–11.
14. Jump up Masui S., Nakatake Y., Toyooka Y., Shimamoto D., Yagi R., Takahashi K., Okochi H., Okuda A., Matoba R., Sharov A.A., Ko M.S., Niwa H. (June 2007). «Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells». *Nat. Cell Biol.* 9 (6): 625–35. doi:10.1038/ncb1589. PMID 17515932.
15. Wang Y.-D., Cail N., Wu X.-L., Cao H.-Z., Xie L.-L., Zheng P.-S. 2013. OCT4 promotes tumorigenesis and inhibits apoptosis of cervical cancer cells by miR-125b/BAK1 pathway. *Cell Death and Disease.* 4, 1–10.
16. Wisniewski F., Calcagno D.Q., Leal M.F., dos Santos L.C., Giguek Cde O., Chen E.S., Pontes T.B., Assumpção P.P., de Assumpção M.B., Demachki S., Burbano R.R., Smith Mde A. 2013. Reference genes for quantitative RT-PCR data in gastric tissues and cell lines. *World J Gastroenterol.* 19(41), 7121–7128.
17. Zhu C.Q., Shih W., Ling C.H., Tsao M.S. 2006. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J. Clin. Pathol.* 59(8), 790–800.

References

1. Gubler E.V., Genkin A.A. 1973. *Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyah.* Izdanie 2-e. L: Meditsina, 1973. 141 p.

Рецензенты:

Непомнящая Е.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону;
Франциянц Е.М., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 07.10.2014.

УДК 618.14-002+616.314-002-02

АССОЦИАЦИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И КАРИЕСА У ДЕТЕЙ: СИСТЕМНЫЙ ОТВЕТ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА

Колесникова Л.Р., Власов Б.Я., Натяганова Л.В., Долгих Л.Г.

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Иркутск, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

В работе представлены результаты определения содержания фосфора и кальция в плазме крови у детей 9–13 лет, пораженных кариесом зубов первой и третьей степени, ассоциированного с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ). Установлено, что при ЭАГ, а также при сочетании ее с кариесом наблюдается статистически значимое различие содержания фосфора с аналогичным показателем у здоровых детей. Кроме того, на фоне ЭАГ выявлена более низкая концентрация фосфора в плазме крови у пациентов с 3-й степенью кариеса по сравнению с соответствующей величиной у больных с 1-й стадией кариозного процесса. Обнаружено, что содержание кальция в плазме крови у больных кариесом 3-й степени, протекающего на фоне ЭАГ, статистически значимо выше по сравнению с этим параметром других обследованных групп. Полученные результаты обсуждаются в связи с анаболическим действием соединений фосфора, а понижение концентрации кальция в плазме крови у больных с 3-й степенью кариозного процесса гипотетически рассматривается как фактор, который через синтазу оксида азота может поддерживать ЭАГ.

Ключевые слова: кариес зубов, эссенциальная артериальная гипертензия, содержание фосфора, содержание кальция

ASSOCIATION ESSENCIAL HYPERTENSION AND DENTAL CARIES IN CHILDREN: A SYSTEMATIC RESPONSE FOSFOR – CALCIUM METABOLISM

Kolesnikova L.R., Vlasov B.Y., Natiyaganova L.V., Dolgikh L.G.

Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science, Irkutsk, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

The paper presents the results of the determination of phosphorus and calcium in the blood plasma of children 9–13 years affected by caries of the first and third degree associated with essential arterial hypertension (GAE). It is ascertained that when the GAE, and combined her tooth decay there is statistically significant difference of phosphorus content with healthy children. In addition, against the background of the GAE has a lower concentration of phosphorus in the blood plasma of patients with third degree of tooth decay than the corresponding value in patients with the first stage of the caries process. It has been discovered that calcium in the blood plasma of patients with tooth decay third degree flowing against GAE, a statistically significantly higher compared to the other surveyed groups. The results are discussed in relation to the anabolic effect of phosphorus compounds, and lowering the concentration of calcium in the blood plasma of patients with third degree of caries process hypothetically considered as a factor which through synthetases nitric oxide can support GAE.

Keywords: dental caries, essencial arterial hypertension, determination of phosphorus and calcium

В настоящее время хрестоматийные представления о кариесе и некоторых других поражениях тканей зубов как преимущественно локальных процессах [14] дополняются данными об интегративной роли системного кровотока, поставляющего в минерализованный орган необходимые субстраты и регуляторные факторы [15].

Из субстратов, которые выполняют анаболические функции и отчасти контролирующие метаболизм и поддержание гомеостаза экзо- и эндогенных структур зубов, необходимо в первую очередь выделить многочисленные органические и неорганические соединения фосфора и кальция. Эти соединения при формировании зубов образуют основные минерализованные компоненты органов, а катионы Ca^{2+} играют важнейшую роль вторичных мессенджеров, активирующих ферменты, которые участвуют в трансдукции гормональных и других

сигналов в ядро клетки [12], в качестве вторичного посредника участвуют в регуляции сосудистого тонуса, ритмичности сердечных сокращений, уменьшении проницаемости стенок сосудов.

Значение соединений фосфора как регуляторных факторов также невозможно переоценить: фосфор в составе нуклеотидов является облигатным элементом при биосинтезе нуклеиновых кислот, путем фосфорилирования-дефосфорилирования он контролирует активность многих ключевых ферментов метаболизма, занимает центральное место в системе митохондриальной и гликолитической биоэнергетики, фосфорилирует углеводы, делая их доступными для метаболизма [13].

Представленная краткая литературная сводка о роли сосудистого фактора в формировании и развитии зубов и участии в этих процессах соединений фосфора

и кальция, поступающих в зубы из крови, позволяет предположить, что повышение артериального давления окажется небезразличным для судьбы минерализованных органов, тем более если пул биоэлементов в плазме будет изменяться под влиянием нарушенной гемодинамики.

Цель настоящего исследования состояла в определении концентрации общего кальция и фосфора в плазме крови у детей с кариесом на фоне эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ).

Материалы и методы исследования

В процессе работы в клинике Научного центра и в одной из школ г. Иркутска обследовано 188 детей в возрасте от 8 до 13 лет включительно, из которых было сформировано 4 группы: 1 – группа контроля – практически здоровые дети; 2 – дети с установленным диагнозом ЭАГ без кариозного процесса; 3 – дети с ЭАГ и 1 степенью интенсивности кариеса; 4 – дети с ЭАГ и 3 степенью интенсивности кариеса. Стоматологическое обследование детей проводилось по общепринятой методике врачом-стоматологом высшей категории и включало в себя осмотр полости рта с записью зубной формулы и определением индекса интенсивности кариеса (КПУ + кп; КПУ).

В работе с пациентами и здоровыми детьми соблюдались этические принципы, рекомендуемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2008 ред.)). Перед началом работы у родителей было получено информированное согласие на проведение исследований.

Содержание биоэлементов в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих наборов на биохимическом анализаторе BTS-330 (Испания) и выражали в моль/л.

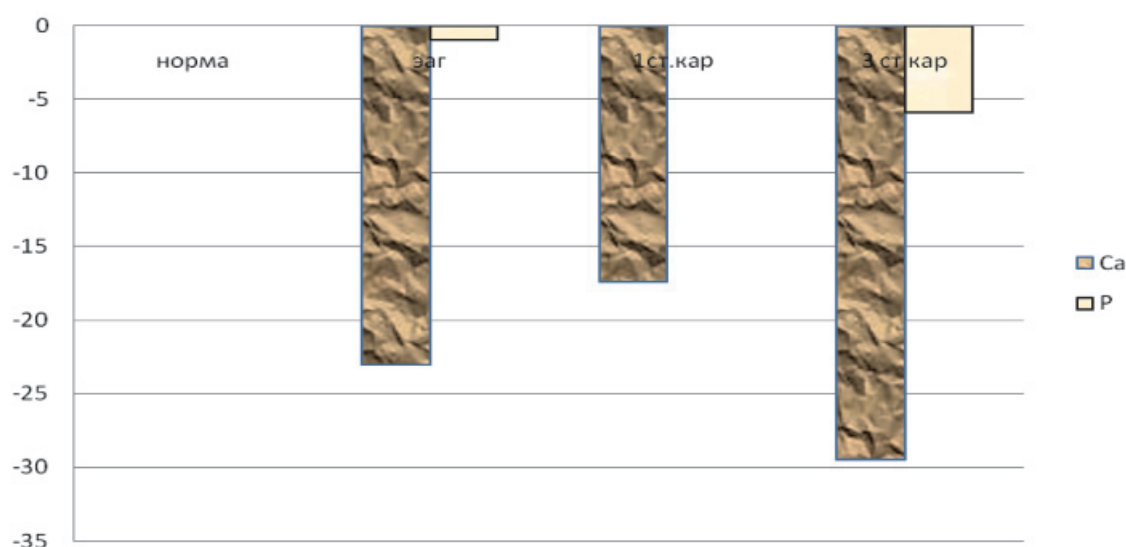
При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовались методы параметрической и непараметрической математической

статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc., USA (правообладатель лицензии – ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека»).

Результаты исследования и их обсуждение

Как можно видеть из результатов, представленных на рис. 1, содержание кальция (Ca^{2+}) в плазме крови у здоровых детей статистически значимо не отличается от соответствующего показателя в плазме детей, страдающих ЭАГ и кариесом 1 степени, протекающего на фоне артериальной гипертензии. В отличие от этого, при кариесе 3 степени в ассоциации с ЭАГ концентрация Ca^{2+} статистически значимо выше, чем во всех обследованных группах ($p(U) < 0,05$).

На рисунке также можно видеть, что во всех клинических группах содержание фосфора (P) статистически значимо выше, чем у здоровых детей. При анализе различий в содержании фосфора между отдельными клиническими группами необходимо отметить статистически значимое ($p(U) < 0,05$) на 12,1 % увеличение этого показателя у детей с 3-й степенью кариозного поражения по сравнению с аналогичной величиной у детей с 1-й степенью кариеса. Таким образом, на фоне ЭАГ дети с 3-й степенью кариеса отличаются от детей с начальной стадией поражения зубов более низким содержанием фосфора и кальция в плазме крови. Следует также отметить, что у детей с ЭАГ без кариеса в плазме крови также отмечается снижение содержания фосфора ($p(t) < 0,05$) на 19,4 % по сравнению с аналогичной величиной у здоровых детей.



Относительные величины показателей кальций-фосфорного обмена у детей с различной степенью кариеса зубов, ассоциированных с ЭАГ (0 – уровень показателей контрольной группы, принятой за 100 %)

Анализируя полученные нами результаты, следует подчеркнуть, что снижение содержания фосфора у детей с кариесом 1-й и 3-й степени, скорее всего, обусловлено влиянием на кариозный процесс артериальной гипертензии, для которой также установлено значительное снижение этого биоэлемента в плазме крови. Несмотря на то, что этиология ЭАГ в точности неизвестна [3, 4, 6, 8], не будет противоречивым предположить, что одной из причин артериальной гипертензии может явиться дефицит многочисленных соединений фосфора, от которых, в частности, зависит энергетический метаболизм не только нейронов, как указывал Ю.В. Постнов [11], но и минерализованных органов [2]. То есть состояние зубочелюстной системы будет зависеть не только от непосредственного регуляторного воздействия нервной системы, но и от дефицита органических и неорганических фосфатов в плазме крови, которые являются облигатными участниками биоэнергетического и структурного метаболизма указанной минерализованной системы. Кстати, важно заметить, что мембранная гипотеза ЭАГ Ю.В. Постнова, ассоциированная с представлениями о нарушении митохондриальной энергетики, в последнее время находит подтверждение в исследованиях дзета-потенциала эритроцитов с помощью специальных биосенсоров [10].

Вклад кариозного поражения у детей в изменение концентрации плазменного фосфора отмечается у пациентов с 3 степенью кариеса, который заключается в том, что содержание биоэлемента у них ниже, чем в группе с ЭАГ на 8,8% ($pU < 0,05$). Отсутствие влияния ЭАГ на содержание фосфора в плазме крови у больных с 1 степенью можно объяснить более низкой пораженностью зубов при этой интенсивности кариозного процесса, которое можно считать подпороговым для влияния на функционирование системы минерализованных тканей как единого целого [1]. Таким образом, для «чистой» ЭАГ характерным является статистически значимое снижение концентрации фосфора в плазме детей 8–13 лет; влияние ЭАГ на течение кариозного процесса по этому метаболическому показателю выявлено у пациентов с 3 степенью кариеса, что обусловлено высокой распространенностью поражения зубочелюстной системы. Исследование содержания общего кальция у детей с ЭАГ и при сочетании кариеса 1 степени и ЭАГ показало, что концентрация этого биоэлемента в обследуемых группах практически не отличается от аналогичного параметра у здоровых детей, а также между группами. Вместе с тем

уровень этого щелочноземельного элемента у пациентов с кариесом 3 степени статистически значимо ($P(U) < 0,01$) снижен на 4,9–5,9% по сравнению с аналогичной величиной у детей других групп. Важно отметить, что само по себе снижение такого жестко гомеостатируемого показателя, как величина концентрации кальция в плазме крови, уже представляет существенный интерес, хотя эта умеренная гипокальциемия не сопровождается неврологическими и другими клиническими проявлениями; не отмечается также снижение интервала QT на ЭКГ по сравнению с этим показателем у здоровых детей [9]. Хотя артериальная гипертензия, как правило, связывается с гиперкальциемией, мы предположили, что кариес-ассоциированная гипертензия при снижении концентрации биоэлемента в плазме крови может быть дополнительным фактором, поддерживающим нарушение гемодинамики. Мы полагаем, что выявленное у детей снижение концентрации кальция в сосудистом русле может привести к недостаточной активации эндотелиальной NO-синтазы [7, 8] и падению содержания генерируемого ферментом оксида азота (+2), что скажется на балансе гипо-и гипертензивных факторов в пользу последних.

Заключение

Представленные в настоящей статье результаты свидетельствуют о несомненном влиянии эссенциальной артериальной гипертензии на содержание основных биоэлементов твердых тканей зубов в плазме крови у детей при кариесе с различными степенями кариозного процесса. Кроме того, снижение концентрации кальция в плазме крови у детей с 3 степенью кариеса, вероятно, первично обусловлено кариозным процессом, которое через дополнительные системные метаболические механизмы может поддерживаться нарушением гемодинамики.

Список литературы

1. Власов Б.Я. Посттравматическая регенерация костной ткани в биоэнергетическом аспекте и перспективы ее оптимизации / ЦНИИ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова: автореф. д.м.н. – М., 1987. – 43 с.
2. Власов Б.Я. Биоэнергетический аспект регуляции репаративного остеогенеза // Теоретические вопросы травматологии и ортопедии: сб. ст. / ЦНИИ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова под ред. А.М. Герасимова – М., 1990. – С. 33–39.
3. Дзятковская Е.Н., Колесникова Л.И., Долгих В.В. Информационное пространство и здоровье школьников. – Новосибирск, 2002. – 132 с.
4. Жолондз М.Я. Новый взгляд на гипертонию: причины и лечение. – М.: Питер, 2011. – С. 192.
5. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Леонтьева И.В., Бугун О.В. Эссенциальная артериальная гипертензия у детей

и подростков: клинико-функциональные варианты. – Иркутск, 2008. – 180 с.

6. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Рычкова Л.В. и др. Особенности формирования здоровья детей, проживающих в промышленных центрах // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 4. – С. 72–76.

7. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Прохорова Ж.В. и др. Взаимосвязь изменений перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и метаболизма кальция при эссенциальной артериальной гипертензии у подростков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – № 4. – С. 17–20.

8. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Прохорова Ж.В., Гребенкина Л.А., Власов Б.Я., Ильин В.П. Особенности состояния системы «перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты» и обмена кальция у детей подросткового возраста при эссенциальной гипертензии // Педиатрия. – 2010. – Т. 89. – № 3. – С. 10–14.

9. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия: пер. с англ. – 2-е изд. – М.-СПб.: Невский диалект, 2002. – 384 с.

10. Ослопов В.Н., Ослопова Ю.В., Сайфуллина Д.В., Абдуллин Т.И., и др. Новый способ диагностики состояния клеток человека // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, Вып. 3. – С. 12–14.

11. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертензии // Кардиология. – 2004. – № 6. – С. 52–58.

12. Burgoune R.D., Morgan A. Ca²⁺ and secretory-vesicle dynamics // *Trend Neurosci.* – 1995. – Vol. 18. – P. 191–196.

13. Lehninger A., Nelson D.L., Cox M.M. *Lehninger-Principles of Biochemistry*: W.H. Freeman, 2008. – 1120 p.

14. Srinivasulu G., Fareed N., Sudhir K.M., Krishna Kumar R.V. Relationship between stimulated salivary factors, dental caries status and nutritional condition among institutionalized elderly people // *Oral Health Dent. Manag.* – 2014. – Vol. 13. – P. 49–53.

15. Timonen P., Niskanen M., Suominen-Taipale L., Jula A. et al. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries // *J. Dent Res.* – 2010. – Vol. 89. – P. 1068–73.

3. Dzâtkovskaâ E.N., Kolesnikova I.I., Dolgih V.V. Information space and health of school children. Novosibirsk. 2002. 132 p.

4. Žolondz M. I. A new perspective on Hypertension: causes and treatment. M.: Piter, 2011. pp. 192.

5. Kolesnikova I.I., Dolgih V.V., Leontieva I.V., Bugun O.V. Essencialnaya arterial hypertension in children and adolescents: clinical-functional options/Irkutsk. 2008. 180 p.

6. Kolesnikova I.I., Dolgih V.V., Rychkova L.V., etc. The peculiarities of the health of the children living in the industrial centers // *Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of medical sciences.* 2008. no. 4. pp. 72–76.

7. Kolesnikova I.I., Dolgih V.V., Prokhorova ZH.V., etc. Relationship between changes of lipid peroxidation, antioxidant and calcium metabolism in essential hypertension in teens // *Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of Russian Academy of Medical Sciences.* 2009. no. 4. pp. 17–20.

8. Kolesnikova I.I., Dolgih V.V., Prokhorov Z.V., Grebenkina, I.A., Vlasov B.Y., Ilyin V.P., Especially the State of the system «perikisnogo oxidation of lipids-antioxidant and calcium in children adolescents with hypertension» // *Pediatrics.* 2010. Vol. 89. no. 3. pp. 10–14.

9. Marshall V.G. *Clinical Biochemistry / Lane.* engl. Moscow-St. Petersburg: Nevsky dialect. 2002. 384 p.

10. Oslopov V.N., Oslopova Y.V., Sajfullina D.V., Abdullin T.I., etc. A new way of diagnosing the condition of human cells // *Herald of modern clinical medicine.* 2012. Vol. 5, issue. 3. pp. 12–14.

11. Postnov Yu.V. The role of mitochondria in the energy producing machinery in the development of primary hypertension: nejrogennaâ component of the pathogenesis of hypertension // *Cardiology.* 2004. no. 6. pp. 52–58.

12. Burgoune R.D., Morgan A. Ca²⁺ and secretory-vesicle dynamics // *Trend Neurosci.* 1995. Vol. 18. pp. 191–196.

13. Lehninger A., Nelson D.L., Cox M.M. *Lehninger-Principles of Biochemistry*: W.H. Freeman, 2008. 1120 p.

14. Srinivasulu G., Fareed N., Sudhir K.M., Krishna Kumar R.V. Relationship between stimulated salivary factors, dental caries status and nutritional condition among institutionalized elderly people // *Oral Health Dent. Manag.* 2014. Vol. 13. pp. 49–53.

15. Timonen P., Niskanen M., Suominen-Taipale L., Jula A. et al. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries // *J. Dent Res.* 2010. Vol. 89. pp. 1068–73.

References

1. Vlasov B.Y. Post-traumatic bone regeneration bio aspect and prospects of optimization / *Central scientific research institute of Traumatology and orthopedics.* N.N. Priorova/synopsis, m.d. M., 1987. 43 p.

2. Vlasov B.Y. Bio-energetic aspect of regulation/theoretical issues of osteogenesis of the reparative Traumatology and orthopaedics: (sat.)/CENTRAL SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE of Traumatology and orthopedics. N.N. Priorova ed. A.M. Gerasimova/m. 1990. pp. 33–39.

Рецензенты:

Бугун О.В., д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной кардиологии, ФГБУ НЦ «ПЗСРЧ» СО РАМН, г. Иркутск;

Рычкова Л.В., д.м.н., главный научный сотрудник, ФГБУ НЦ «ПЗСРЧ» СО РАМН, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 14.10.2014.

УДК 618.146-006.6:616.98:612.018

ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА E7 НА ЛОКАЛЬНЫЙ ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ РОСТА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**Комарова Е.Ф., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Бандовкина В.А.,
Никитина В.П., Черярина Н.Д., Спиридонова Д.А., Пустовалова А.В., Бойко К.П.**
*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»,
Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

Клиническое течение эндофитных и экзофитных опухолей шейки матки различно, что, по-видимому, сопряжено с действием факторов, участвующих в канцерогенезе рака шейки матки. Возможно, это связано с экспрессией продуктов генома ВПЧ – белка E7 или нарушением метаболизма половых гормонов. Целью исследования явилось изучение содержания половых гормонов, их метаболитов, сексстероидсвязывающего белка и пролактина в зависимости от экспрессии белка E7 в тканях опухоли шейки матки при эндофитной и экзофитной формах роста 46 больных T1b-2aN0M0. При экспрессии белка E7 в тканях опухоли независимо от варианта роста изменение гормонального статуса имеет однонаправленный характер, так же, как и в соответствующих визуально неизмененных тканях, и отличаются только степенью выраженности происходящих изменений. Экспрессия E7 меняет гормоногенез в сторону усиления синтеза эстрогенов и андрогенов, стимулирует выработку ССГ и пролактина, вызывает прогестероновый дефицит во всех исследуемых образцах тканей. Особо следует выделить визуально неизмененную ткань экзофитных опухолей, менее подверженную влиянию экспрессии онкобелка E7.

Ключевые слова: половые гормоны, сексстероидсвязывающий белок, пролактин, онкобелок белок E7, эндофитные и экзофитные опухоли шейки матки

E7 PROTEIN EFFECT ON THE LOCAL HORMONAL STATUS IN DIFFERENT GROWTH PATTERNS OF CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX

**Komarova E.F., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Bandovkina V.A., Nikitina V.P.,
Cheryarina N.D., Spiridonova D.A., Pustovalova A.V., Boyko K.P.**
*FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology» of the Ministry of Health of Russia,
Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

Clinical courses of endophytic and exophytic tumors of uterine cervix are different, which is apparently associated with the influence of factors participating in carcinogenesis of cervical cancer. It is probably connected with the expression of HPV genome products – E7 protein or dysfunction of metabolism of sex hormones. The purpose of the study was to analyze the content of sex hormones, their metabolites, steroid binding protein and prolactin in dependence on E7 protein expression in tumor tissues of endophytic and exophytic uterine cervix of 46 T1b-2aN0M0 patients. Hormonal status changes were unidirectional in E7 protein expression in tumor tissue regardless of the patterns of growth, as well as in corresponding visually unchanged tissues, and differed in severity of the changes only. E7 expression changed hormonogenesis so that synthesis of estrogens and androgens increased, stimulated steroid binding protein and prolactin production and caused progesterone deficiency in all the studied tissue samples. Visually unchanged tissue of exophytic tumors should be highlighted as it was less affected by E7 oncoprotein expression.

Keywords: sex hormones, sex hormone-binding globulin, prolactin, E7 oncoprotein, endophytic and exophytic tumors of uterine cervix

Рак шейки матки представляет собой злокачественное перерождение эпителия в виде различного рода экзофитных, эндофитных или смешанных разрастаний, способных к инфильтрации окружающих тканей органов и метастазированию в отдаленные органы. При экзофитном варианте роста опухоли на шейке матки видны разрастания по типу цветной капусты красного, серо-розового или белесоватого цвета, легко разрушающиеся и кровоточащие при прикосновении. Эта форма рака, как правило, диагностируется на ранних стадиях развития. При эндофитном росте опухоли, развивающейся в канале шейки матки,

шейка увеличена, бочкообразной формы, с неровной бугристой поверхностью, неравномерной розово-мраморной окраски. Диагностика эндофитной формы рака на ранних стадиях развития часто затруднена.

В настоящее время считается общепризнанным, что онкобелок E7, экспрессирующийся высокоонкогенными типами ВПЧ 16 и 18 типа, является специфическим маркером неопластических процессов в тканях шейки матки [1, 3, 4]. Его повышенная экспрессия, определяемая иммуногистохимическими методами, регистрируется практически во всех (98,3%) биопсийных образцах рака шейки матки

[8], в то время как в нормальных эпителиальных клетках цервикальной зоны онкобелок E7 не синтезируется. Отмечено, что у пациенток с ВПЧ-инфекцией отмечается выраженный скачок экспрессии онкобелка E7, определяемого в мазке из цервикального канала, при переходе от стадии интраэпителиальной неоплазии низкой степени к интраэпителиальной неоплазии высокой степени [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания половых гормонов, их метаболитов, стероидсвязывающего белка и пролактина в тканях шейки матки при эндофитной и экзофитной формах роста опухоли в зависимости от экспрессии белка E7.

Материалы и методы исследования

Были изучены ткани опухоли и визуально неизменной ткани, полученные при оперативном лечении 46 больных раком шейки матки (эндофитной и экзофитной формы роста) T16-2aN0M0 стадии процесса. Стадирование рака шейки матки проводилось в соответствии с классификацией TNM и FIGO. Диагностика рака основывалась на результатах гистологического исследования в соответствии с отраслевыми стандартами и алгоритмами объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований в онкологии [5]. Критерием отбора больных являлся морфологически подтвержденный диагноз рака шейки матки. По гистологической структуре опухоли при обоих вариантах роста верифицированы как плоскоклеточный рак без ороговения.

Распределение больных по возрасту приведено в табл. 1.

Таблица 1

Возрастной состав больных с различными вариантами роста рака шейки матки

Возрастные интервалы	31–40 лет		41–50 лет		50–55 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Экзофитная форма (n = 24)	10	41,7	10	41,7	4	16,6
Эндофитная форма (n = 22)	10	45,5	2	9,0	10	45,5

Обращает внимание, что пик возраста при экзофитной форме рака шейки матки приходился на период 31–50 лет (медиана – 40,5 ± 4,2 года).

В 10 % цитозольных фракциях, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли: уровень эстрогена, эстрадиола, свободного эстриола, свободного и общего тестостерона, прогестерона, пролактина, секстероидсвязывающего глобулина (ССГ) – (Хема, Россия), метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1 и 16α-ОНЕ1 (IBL, International GmbH, Германия), онкобелка E7 ВПЧ 16 и 18 типа (Биомед, Россия).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica (версия 8). Оценка досто-

верности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень P < 0,05 принимали как значимый. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

В нашем исследовании экспрессия белка E7 обнаружена в 75 % образцов ткани рака шейки матки при экзофитной форме роста и в визуально неизменной ткани – в 62,5 % образцов. При эндофитной форме роста – соответственно в 63,6 и 18,2 % образцов (табл. 2, 3).

Таблица 2

Содержание гормонов, их метаболитов и стероидсвязывающего глобулина в тканях шейки матки при эндофитном росте опухоли в зависимости от E7

Показатели	Ткань опухоли		Визуально неизменная ткань	
	E7+	E7–	E7+	E7–
Эстрон, пг/г	602,8 ± 53,6 ¹	244,3 ± 19,7	423,7 ± 41,6	454,1 ± 43,8
Эстрадиол, нг/г	0,7 ± 0,058 ¹	0,5 ± 0,052	0,6 ± 0,053 ¹	0,4 ± 0,047
Эстриол св., нг/г	3,6 ± 0,03	3,6 ± 0,032	4,3 ± 0,04 ¹	3,5 ± 0,03
Тестостерон общий, нг/г	25,1 ± 2,3 ¹	11,6 ± 1,3	14,3 ± 1,2 ¹	9,9 ± 0,8
Тестостерон свободный, пг/г	49,9 ± 5,1 ¹	21,9 ± 2,2	24,0 ± 2,1	25,8 ± 2,7
Прогестерон, нг/г	13,3 ± 1,1 ¹	23,6 ± 2,5	15,4 ± 1,3	17,1 ± 1,8
Пролактин, нг/г	883,4 ± 87,6	739,5 ± 74,1	534,7 ± 51,8 ¹	224,6 ± 21,3
ССГ, нмоль/г	58,2 ± 5,3 ¹	37,2 ± 3,6	150,6 ± 13,8 ¹	87,6 ± 7,9
2-ОНЕ1, нг/г	1,1 ± 0,1 ¹	1,9 ± 0,2	1,0 ± 0,08 ¹	2,6 ± 0,3
16α-ОНЕ1, нг/г	1,4 ± 0,15	1,4 ± 0,13	0,8 ± 0,06 ¹	1,6 ± 0,15
2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1	0,8 ± 0,06 ¹	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,11 ¹	1,6 ± 0,14

Примечание. ¹ – Достоверно по отношению к показателю в ткани без экспрессии E7. Уровень показателей нормирован на грамм влажной ткани.

Результаты изучения содержания стероидных гормонов в тканях шейки матки при эндофитной и экзофитной формах роста опухоли в зависимости от экспрессии белка E7 представлены в табл. 2, 3.

В опухолевой ткани эндофитных опухолей при экспрессии E7 обнаружен повышенный уровень эстрогена и эстрадиола в 2,5 и 1,4 раза соответственно по сравнению с показателями в ткани опухоли без экс-

прессии белка E7 (табл. 2). Уровень эстриола не связан с экспрессией E7. Содержание тестостерона как общей, так и свободной формы повышается в ткани опухоли эндофитных образований, экспрессирующей E7 в 2,2 и 2,3 раза соответственно. При этом отмечено снижение синтеза прогестерона в 1,8 раза и повышение ССГ – в 1,6 раза. Достоверно не изменяет экспрессия E7 содержание пролактина.

Таблица 3

Содержание гормонов, их метаболитов и стероидсвязывающего глобулина в тканях шейки матки при экзофитном росте опухоли в зависимости от E7

Показатели	Ткань опухоли		Визуально неизменная ткань	
	E7+	E7–	E7+	E7–
Эстрон, пг/г	420,6 ± 41,7 ¹	250,1 ± 23,8	602,7 ± 61,3	550,4 ± 52,8
Эстрадиол, нг/г	0,8 ± 0,07 ¹	0,5 ± 0,06	1,3 ± 0,15 ¹	0,5 ± 0,04
Эстриол св., нг/г	4,0 ± 0,36 ¹	3,2 ± 0,3	3,4 ± 0,35	3,8 ± 0,4
Тестостерон общий, нг/г	35,9 ± 3,3 ¹	14,2 ± 1,5	17,0 ± 1,6	17,5 ± 1,8
Тестостерон свободный, пг/г	44,9 ± 4,3 ¹	14,3 ± 1,3	44,7 ± 4,1	44,8 ± 4,5
Прогестерон, нг/г	24,0 ± 2,7	19,8 ± 2,1	21,5 ± 2,3	17,5 ± 1,9
Пролактин, нг/г	731,0 ± 68,4 ¹	264,0 ± 23,8	565,2 ± 51,4 ¹	379,5 ± 36,9
ССГ, нмоль/г	67,8 ± 6,3 ¹	52,2 ± 4,7	120,0 ± 11,6	105,5 ± 9,8
2-ОНЕ1, нг/г	1,4 ± 0,13	1,4 ± 0,15	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,17
16α-ОНЕ1, нг/г	0,93 ± 0,07 ¹	1,27 ± 1,1	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,12
2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1	1,5 ± 0,15 ¹	1,1 ± 0,1	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,17

Пр и м е ч а н и е . ¹ – Достоверно по отношению к показателю в ткани без экспрессии E7. Уровень показателей нормирован на грамм влажной ткани.

Уровень 2ОНЕ1 снижен почти в 2 раза при неизменном содержании 16α-ОНЕ1. Однако понятно, что под влиянием экспрессии E7 метаболизм эстрогенов смещен в сторону образования 16α-ОНЕ1, о чем свидетельствует коэффициент соотношения 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1. Последний снижен в 1,8 раз относительно показателя в опухолевой ткани эндофитных опухолей без экспрессии E7. В исследованиях показано, что повышенное образование 16α-гидроксистерона, сопряженное с влиянием ВПЧ на конверсию эстрадиола в направлении образования этого метаболита, стимулирует высокий синтез онкобелка E7 [6]. В свою очередь белок E7 активирует механизмы патологической пролиферации клеток и блокирует противовирусную иммунологическую защиту [2].

В опухолевой ткани экзофитных новообразований при экспрессии E7 уровень эстрогена, эстрадиола и эстриола повышены соответственно в 1,7, 1,6 и 1,3 раза относительно ткани без экспрессии E7 (табл. 3). Андрогеновый статус ткани экзофитных опухолей

меняется при экспрессии E7: уровень общего и свободного тестостерона повышается – в 2,5 и 3,1 раза соответственно. Экспрессия E7 усиливает синтез ССГ в 1,3 раза. Не выявлено изменений в уровне прогестерона, а содержание пролактина существенно, в 2,8 раза повышено. Уровень «агрессивного» метаболита 16α-ОНЕ1 снижен при экспрессии E7 при неизменном уровне 2ОНЕ1. При этом коэффициент соотношения метаболитов повышен в 1,4 раза.

Однако при однонаправленности изменений гормонального статуса в опухолевых тканях отмечена различная степень их выраженности при эндофитном и экзофитном вариантах роста. Повышение эстрогенов, особенно эстрогена, выражено больше (в 1,4 раза) в образцах эндофитных образований. При этом повышение уровня общего и свободного тестостерона в ткани эндофитных опухолей менее значительно – на 15,0 и 25,8% соответственно, чем в экзофитных опухолях.

В визуально неизменной ткани эндофитных образований шейки матки

экспрессия E7 коррелирует с повышением содержания эстрадиола и эстриола в 1,5 и 1,2 раза, уровня общего тестостерона – в 1,4 раза, пролактина – в 2,4 раза. Уровень ССГ повышен в визуально неизменной ткани эндофитных образований в 1,7 раза. Так же, как и в опухолевой, в визуально неизменной ткани снижен уровень 2ОНЕ1 в 2,6 раза и коэффициента 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в 1,2 раза.

Экспрессия белка E7 меняет метаболизм визуально неизменной ткани экзофитных опухолей шейки матки в сторону повышенного синтеза эстрадиола – в 2,6 раза и образования пролактина в 1,5 раза. Уровень остальных гормонов в этой ткани не зависит от экспрессии E7.

В визуально неизменных тканях экспрессия E7 независимо от формы роста опухоли влияет на синтез эстрогенов, что выражается в увеличении уровня эстриола и эстрадиола, а также значительном преобладании тестостерона при неизменном уровне андрогенов в визуально неизменных тканях экзофитных образований. При обоих вариантах роста опухоли экспрессия E7 повышает уровень пролактина. Полученные результаты показывают, что визуально неизменные ткани эндофитных и экзофитных опухолей так же как, и опухолевые ткани, различаются только степенью выраженности нарушений статуса гормонов под влиянием экспрессии E7.

Подводя итог вышесказанному, можно констатировать, что при экспрессии белка E7 изменение гормонального статуса в тканях опухоли независимо от варианта роста имеет однонаправленный характер, так же, как и в соответствующих визуально неизменных тканях, и отличаются только степенью выраженности происходящих изменений. Экспрессия E7 меняет гормональный статус, усиливает синтез эстрогенов и андрогенов, стимулирует выработку ССГ и пролактина, вызывает прогестероновый дефицит во всех исследуемых образцах тканей. Особо следует выделить визуально неизменную ткань экзофитных образований, менее подверженную влиянию экспрессии онкобелка E7.

Список литературы

1. Киселев В.И., Крикунова Л.И., Любина Л.В. и др. Инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска и прогноз рака шейки матки // Вопросы онкологии. – 2010. – № 56 (12). – С. 185–90.
2. Киселев В.И., Муйжнек Е. Л. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые зна-

ния – новые возможности // Вестник «Лаборатории ДНК-диагностики». – 2011. – № 4 (13). – С. 1–16.

3. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н., Ахметзянова А.В., Нигматуллина Н.А. Оценка риска злокачественной трансформации эпителия шейки матки при ВПЧ-ассоциированном цервиците // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – № 11 (4). – С. 53–56.

4. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – С. 26–29.

5. Сухих Г.Т., Солодкий В.А., Ашрафян Л.А., Рожкова Н.И. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака. – М.: Молодая гвардия, 2011. – 200 с.

6. Уразова Л.Н., Видяева И.Г. Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиопатогенетические аспекты (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 1 (31). – С. 64–71.

7. Fiedler M., Muller-Holzner E., Viertler H.P. et al. 2004. High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies // FASEB J. – 2004. – Vol. 18, № 10. – P. 1120–1122.

8. Ressler S., Scheiden R., Dreier K. et al. High-risk human papillomavirus E7 oncoprotein detection in cervical squamous cell carcinoma // Clin Cancer Res. – 2007. – Vol. 13, № 23. – P. 7067–7072.

References

1. Kiselev V.I., Krikunova L.I., Ljubina L.V. i dr. Voprosy onkologii, 2010, no.56, pp. 185–90.
2. Kiselev V.I., Mujzhnek E.L. VestnikLaboratoriiDNKdiagnostiki, 2011, no. 4, pp. 1–16.
3. Mal'tseva L.I., Farrahova L.N., Ahmetzjanova A.V., Nigmatullina N.A. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii, 2012, no. 11, pp. 53–56.
4. Prilep'skaja V.N., Bebneva T.N. Rol' virusa papillomy cheloveka v razviti i raka shejki matki. Profilaktika raka shejki matki. [The role of human papillomavirus in cervical cancer development. Prevention of cervical cancer] Rukovodstvo dlja vrachej pod redakciej G.T. Suhij i V.N. Prilep'skoj. M.: MEDpress-inform, 2012.
5. Suhij G.T., Solodkij V.A., Ashrafjan L.A., Rozhkova N.I. Skrinin g i rannjaja diagnostika ginekologicheskogo raka [Screening and early diagnosis of gynecologic cancer]. M.: Molodaja gvardija, 2011, 200 p.
6. Urazova L.N., Vidjaeva I.G. Sibirskij onkologicheskij zhurnal, 2012, no. 1 (31), pp. 64–71.
7. Fiedler M., Muller-Holzner E., Viertler H.P. et al. 2004. High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies // FASEB J. 2004. Vol. 18, no. 10. pp. 1120–1122.
8. Ressler S., Scheiden R., Dreier K. et al. High-risk human papillomavirus E7 oncoprotein detection in cervical squamous cell carcinoma // Clin Cancer Res. 2007. Vol. 13, no. 23. pp. 7067–7072.

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 14.10.2014.

УДК 616.216.1-002-036.11-08:615.281

ЛЕФОКСИН В ТЕРАПИИ ОСТРОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА

¹Кунделеков А.Г., ¹Мисюрина Ю.В., ¹Нефедов П.В., ¹Гашенко А.Д.,

²Шкурка С.И., ³Денисов М.В., ⁴Горбань С.Н., ⁵Похилько О.В.,

⁶Торопова Л.А., ⁷Марченко Н.В., ⁸Угарова Е.А., ⁹Гудукина Ю.Н.

¹ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, e-mail: alexmed@newmail.ru;

²НУЗ ОКБ на ст. Пенза ОАО «РЖД», Пенза, e-mail: svetlana.shkurka@yandex.ru;

³НУЗ ДКБ на ст. Самара ОАО «РЖД», Самара, e-mail: LorKD@yandex.ru;

⁴МБУЗ ГП № 1, Ставрополь, e-mail: sgorban@rambler.ru;

⁵МБУЗ «ГКП № 20», Кемерово, e-mail: olakem@mail.ru;

⁶ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, e-mail: thudmila49@mail.ru;

⁷ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11», Рязань, e-mail: mnv.79@mail.ru;

⁸ГБУЗ ГКБ № 7, поликлиника № 2, Тверь, e-mail: prusakova@rambler.ru;

⁹НУЗ ОКБ на ст. Барнаул ОАО «РЖД», Барнаул, e-mail: u.n80@mail.ru

Проведена оценка клинической эффективности и переносимости терапии антибактериальным препаратом Лефоксин (левофлоксацин компании Шрея Лайф Саенсиз Пвт.Лтд., Индия) у 84 больных острым верхнечелюстным синуситом в возрасте от 18 до 65 лет. Установлено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение симптомов заболевания (уменьшение выделений из носа, улучшение носового дыхания, уменьшение головной боли) уже к 3-му дню антибактериальной терапии препаратом Лефоксин. Клиническая эффективность по окончании терапии отмечалась у всех пациентов. Антибактериальный препарат Лефоксин хорошо переносится больными. Переносимость препарата Лефоксин при лечении синусита была признана отличной у 66 (79%) больных, хорошей – у 15 (18%) больных. Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было. Высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость позволяют рекомендовать Лефоксин как антибактериальный препарат для эмпирической терапии острого верхнечелюстного синусита.

Ключевые слова: острый синусит, антибиотикотерапия, левофлоксацин, резистентность микроорганизмов

LEFOXIN IN THE THERAPY OF ACUTE SINUSITIS

¹Kundelekov A.G., ¹Misyurina Y.V., ¹Nefedov P.V., ¹Gaschenko A.D., ²Shkurka S.I.,

³Denisov M.V., ⁴Gorban S.N., ⁵Pohilko O.V., ⁶Toropova L.A., ⁷Marchenko N.V.,

⁸Ugarova E.A., ⁹Gudukina Y.N.

¹Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: alexmed@newmail.ru;

²Regional clinical hospital, Penza, e-mail: svetlana.shkurka@yandex.ru;

³Railway Samara Station regional Hospital, Samara, e-mail: LorKD@yandex.ru;

⁴Polyclinic № 1, Stavropol, e-mail: sgorban@rambler.ru;

⁵Polyclinic № 20, Kemerovo, e-mail: olakem@mail.ru;

⁶Krasnoyarsk state medical university, Krasnoyarsk, e-mail: thudmila49@mail.ru;

⁷City clinical hospital № 11, Ryazan, e-mail: mnv.79@mail.ru;

⁸Polyclinic № 2, Tver, e-mail: prusakova@rambler.ru;

⁹Railway Barnaul Station Regional Clinical Hospital, Barnaul, e-mail: u.n80@mail.ru

Evaluation of clinical efficacy and tolerability of antimicrobial Lefoxin (levofloxacin of the company Shreya Life Sciences PVT.LTD., India) was performed on 84 patients with acute maxillary sinusitis in age from 18 to 65 years. It was established that the symptoms reduced ($p < 0,001$) by the 3rd day of antibiotic therapy with Lefoxin – decrease nasal discharge, improved nasal breathing, reducing headache. At the end of the therapy the clinical efficacy was observed in all patients. The antibacterial drug Lefoxin was well tolerated. Tolerability of the treatment Lefoxin of sinusitis was recognized as excellent in 66 (79%) patients, good – 15 (18%) patients. Serious adverse reactions requiring discontinuation of the drug, have not been detected. Clinical efficacy and good tolerability of the drug allow us to recommend Lefoxin as an antibacterial drug for empirical therapy of acute maxillary sinusitis.

Keywords: acute rhinosinusitis, antibacterial therapy, levofloxacin, microorganism resistance

На сегодняшний день считается, что любое воспаление слизистой оболочки носа (ринит) сочетается с воспалением слизистой оболочки придаточных пазух носа

(синуситом), поэтому все большее распространение получает термин «риносинусит». Согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу (European position paper

on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS, 2012 г.) острый риносинусит (ОРС) у взрослых пациентов определяется как острое воспаление слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух (появившееся внезапно и продолжающееся не более 12 недель), характеризующееся наличием двух или более симптомов, из них обязательным симптомом является заложенность носа или наличие выделений из носа или по задней стенке глотки, а дополнительными признаками – боль или давление в области лица и гипосмия или аносмия [9]. Руководство по ведению взрослых и детей с острым бактериальным риносинуситом (ОБРС) Американского общества по инфекционным болезням IDSA предлагает сходные клинические критерии постановки диагноза риносинусита [7].

Острые инфекции верхних дыхательных путей являются самыми частыми заболеваниями в амбулаторной практике, с которыми встречаются не только отоларингологи, но и терапевты, и педиатры. В большинстве случаев этих инфекций врачи назначают антибиотики. На долю острых респираторных инфекций приходится около 75% назначений антибиотиков в медицинской практике [5, 12]. Считается, что каждый взрослый человек ежегодно переносит от 2 до 5 эпизодов ОРВИ, из которых 0,5–2% осложняются ОБРС [7]. Несмотря на то, что подавляющее большинство случаев ОРС обусловлено вирусной инфекцией, антибактериальные препараты (АБП) назначаются более чем в 80% случаев при обращении пациента к врачу, что составляет более 20% всех назначений антимикробных препаратов и делает ОРС пятой по частоте причиной использования антибиотиков в амбулаторной практике [2]. Такое «избыточное» назначение АБП при ОРС связано с отсутствием достоверных методов дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной природы заболевания, как клинических, так и рентгенологических, поэтому врачи назначают АБП для «перестраховки». Считается, что «золотым стандартом» диагностики ОБРС является выделение бактерий в высокой концентрации ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) из клинического материала, полученного из придаточной пазухи носа [14]. Однако пункция придаточных пазух носа является инвазивной и травматичной процедурой, и должна проводиться по строгим показаниям. Мазки из среднего носового хода всегда контаминированы микрофлорой полости носа, которая часто не соответствует микрофлоре пораженной придаточной пазухи носа, поэтому не пригодны для микробиологической диагностики синусита. Рентгенологические

методы также не позволяют достоверно разграничить ОРС вирусной и бактериальной природы. Исследования показали, что у большинства пациентов с ОРВИ при проведении рентгенологических исследований выявляются изменения в придаточных пазухах носа, неотличимые от таковых при ОБРС [7]. Поэтому в соответствии с руководствами EPOS и IDSA 2012 г. при неосложненном течении ОРС рентгенологические исследования не показаны. КТ показана пациентам с ОБРС при наличии подозрений на развитие орбитальных и/или внутричерепных осложнений [7, 9].

В рекомендациях IDSA 2012 г. подчеркивается, что частота назначения АБП при ОРС является явно избыточной, поэтому одной из основных задач при ведении пациентов с ОРС является выделение групп пациентов, которым показано назначение АБП. ОБРС не требует обязательной антибактериальной терапии в случае легкой симптоматики без системной воспалительной реакции и не лимитирующей активность пациента. Применение антибиотиков показано в тех случаях, когда имеется высокая вероятность бактериальной этиологии инфекций верхних дыхательных путей или высокий риск осложнений [2]. Антибиотикотерапия показана больным с ОБРС с выраженной или длительно сохраняющейся симптоматикой [15]. Таким образом, основное место в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального риносинусита отводится анализу клинической картины заболевания. Диагноз ОБРС ставится при сохранении симптомов заболевания более 7–10 дней или появлении «второй волны» симптомов после 5-го дня заболевания [7, 9]. Дополнительный критерий для диагностики ОБРС и назначения антибактериальной терапии – начало заболевания с выраженных симптомов (лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, гнойные выделения из носа), сохраняющихся в течение 3–4 дней от начала заболевания [7].

В России и странах бывшего Советского Союза «золотым стандартом» в лечении острых гнойных синуситов до сих пор считают пункционное лечение. В странах же Западной Европы и США в большей степени распространено назначение системных антибиотиков. Это связано в первую очередь с травмированием психики больного при неоднократных повторных пункциях. Возможности современной комплексной патогенетической фармакотерапии острых синуситов (общая и местная антибиотикотерапия, общая и местная противовоспалительная терапия, секретомоторная и секретолитическая терапия) позволяют

значительно уменьшить количество пункций на курс лечения. При соблюдении условий комплексной фармакотерапии пункции показаны не более 3–4 раз на курс лечения и только с целью эвакуации патологического гнойного отделяемого. Возможности современной фармакотерапии позволяют отказаться от практики введения сложных комплексных лекарственных смесей непосредственно в пазухи. Для промывания околоносовых пазух достаточно использовать антисептические растворы. Антибиотикотерапия и муколитическая терапия должны быть стандартизированы на основе официальных препаратов системного действия или же местных препаратов, специально предназначенных для эндоназального введения [2].

По данным многочисленных исследований основными возбудителями ОБРС являются т.н. «респираторные патогены» – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, выявляемые у взрослых пациентов в 20–43, 22–35 и 2–10% случаев соответственно [11]. Наиболее значимым из этих микроорганизмов является, несомненно, пневмококк – *S.pneumoniae*, т.к. частота спонтанной эрадикации данного патогена при ОБРС составляет всего 30%, в то время как для *H.influenzae* и *M.catarrhalis* – 60 и 80% соответственно, а для других возможных возбудителей (анаэробы, стрептококки и *S.aureus*) вероятность спонтанной эрадикации составляет 50% [11].

Выбор антибиотиков при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов имеет свои особенности. При назначении антибактериальной терапии следует учитывать, что не все антимикробные препараты могут быть эффективно использованы для лечения респираторных инфекций в связи с ростом множественно-резистентных штаммов *S.pneumoniae*, а также *H.influenzae* и *M.catarrhalis*, продуцирующих β-лактамазу. Ранние фторхинолоны обладают низкой активностью в отношении грамположительных микробов. Роль макролидных антибиотиков снижается в связи с ростом резистентности *S.pneumoniae*. Кроме того, макролиды обладают низкой активностью в отношении *H.influenzae* и не действуют на микробы семейства *Enterobacteriaceae* [8, 10, 13]. Большинство β-лактамов антибиотиков, включая новые цефалоспорины, имеют сниженную активность в отношении штаммов *S.pneumoniae*, резистентных к пенициллину, и не действуют на атипичные микроорганизмы [6, 8]. В этой связи актуальным является поиск новых альтернативных антибактериальных средств для лечения инфекций верхних дыхательных путей.

При выборе антибиотика следует учитывать современные тенденции антибиотикорезистентности и тот факт, что некоторые антибиотики способствуют селекции в популяции резистентных штаммов респираторных патогенов. В этой связи определенные группы антибактериальных препаратов целесообразно ограничить (например, ранние фторхинолоны: ципрофлоксацин, пefлоксацин, офлоксацин) за счет назначения более рациональных «новых» фторхинолонов, не способствующих распространению резистентности (в т.ч. левофлоксацин) [4]. В качестве эффективных препаратов для лечения ОБРС руководство IDSA 2012 г. также рассматривает «новые» фторхинолоны (в т.ч. левофлоксацин). Преимуществом этих препаратов является высокая активность против *S.pneumoniae* и *H.influenzae* (в РФ не выявлено устойчивых штаммов пневмококков и гемофильной палочки) и *M.catarrhalis*, прекрасные фармакокинетические характеристики, высокая биодоступность при приеме внутрь. Кроме того, респираторные фторхинолоны можно безопасно применять у взрослых пациентов с аллергическими реакциями на бета-лактамы антибиотиков [1, 7].

«Золотым стандартом» качества дженериков в настоящее время считается оценка биоэквивалентности. Исследование по биоэквивалентности препарата Лефокцина в сравнении с оригинальным препаратом, проведенное в ФГУ НИИ пульмонологии (Москва) в 2002 году, подтвердило биоэквивалентность препарата Лефокцин [3]. Лефокцин выпускается в таблетках 500 мг № 5. Производство Лефокцина, как и других препаратов компании Шрея Лайф Саенсиз Пвт.Лтд., Индия, отвечает стандартам GMP.

Хорошие микробиологические характеристики препарата Лефокцин сочетаются с благоприятными фармакокинетическими параметрами (длительный период полувыведения, обеспечивающий возможность применения однократно в сутки, что является важным достоинством для использования в амбулаторных условиях). Характеристики возбудителей инфекций дыхательных путей постоянно изменяются и требуют регулярного мониторинга чувствительности к антибактериальным препаратам, а также диктуют необходимость регистрации нежелательных побочных реакций (НПР) антимикробных препаратов.

Цель работы – изучение клинической эффективности и переносимости препарата Лефокцин (левофлоксацин компании Шрея Лайф Саенсиз Пвт.Лтд., Индия) при лечении острого верхнечелюстного синусита в амбулаторных условиях.

Материал и методы исследования

В работу были включены 84 пациента в возрасте от 18 до 65 лет со среднетяжелым и тяжелым острым синуситом. Критерий включения: непереносимость бета-лактамов АБП и/или риск антибиотикорезистентности (например, если пациент получал АБП в течение предшествующего месяца). Лефокцин также назначался пациентам и при неэффективности стартовой терапии. Терапия антибактериальным препаратом Лефокцин *per os* проводилась в течение 10 дней по 500 мг 1 раз в сутки. Помимо этого всем пациентам назначалась стандартная терапия острого синусита (антигистаминные, адrenomиметики и др.). Первичная оценка эффективности АБП проводилась в соответствии со стандартным подходом на 3 сутки от начала антибактериальной терапии. Всем пациентам проводилась эндоскопия полости носа с определением:

- состояния слизистой оболочки (розовая, бледная, гиперемизированная, цианотичная);
- проходимости носового хода (проходим, сужен);
- состояния нижней и средней носовых раковин (не увеличена, увеличена);
- характера отделяемого из носа (слизистое, слизисто-гноное, гноевое).

Оценка клинических симптомов (головная боль, затруднение носового дыхания, выделения из носа) проводилась по 4-балльной шкале: 0 – нет симптома,

1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – сильная выраженность симптома. АБП считался эффективным, если отмечалась положительная динамика по 1 и более вышеуказанным признакам. Дополнительным критерием достаточности антибиотикотерапии к уже вышеуказанным являлось уменьшение температуры тела. Окончательная оценка клинической эффективности антибиотикотерапии, а также ее переносимости проводилась однократно в последний день приема препарата Лефокцин. Оценку переносимости оценивали по следующей шкале:

- отличная – отсутствие побочных эффектов;
- хорошая – легкие побочные эффекты, не требующие медицинского вмешательства;
- удовлетворительная – умеренные побочные эффекты, требующие назначения препарата для их устранения;
- плохая – выраженные побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Результаты исследования и их обсуждение

Изменение симптомов больных во время антибактериальной терапии острого верхнечелюстного синусита представлено в табл. 1.

Таблица 1

Динамика симптомов острого верхнечелюстного синусита (1-й, 3-й, заключительный день антибактериальной терапии) ($M \pm m$)

Симптом	1-й день терапии	3-й день терапии	Заключительный день АБ-терапии
Выделения из носа, балл	$2,17 \pm 0,07$	$1,17 \pm 0,07^*$	$0,30 \pm 0,05^*$
Сильно выражен	25 (30%)	–	–
Умеренно выражен	48 (57%)	25 (30%)	–
Слабо выражен	11 (13%)	48 (57%)	25 (30%)
Нет	–	11 (13%)	59 (70%)
Затруднение носового дыхания, балл	$2,48 \pm 0,05$	$0,46 \pm 0,06^*$	$0,04 \pm 0,02^*$
Сильно выражен	40 (48%)	–	–
Умеренно выражен	44 (52%)	4 (5%)	–
Слабо выражен	–	31 (37%)	3 (4%)
Нет	–	49 (58%)	81 (96%)
Головная боль и ее усиление при наклоне головы, балл	$2,64 \pm 0,05$	$1,64 \pm 0,05^*$	$0,12 \pm 0,04^*$
Сильно выражен	54 (64%)	–	–
Умеренно выражен	30 (36%)	54 (64%)	–
Слабо выражен	–	30 (36%)	10 (12%)
Нет	–	–	74 (88%)

Примечание. * – достоверность различий с предыдущей оценкой ($p < 0,001$)

У всех больных с острым верхнечелюстным синуситом на фоне терапии Лефокцином было отмечено клиническое улучшение. Уже к 3-му дню терапии АБП отмечалось статистически значимое уменьшение выделений из носа ($p < 0,001$), улучшалось

носовое дыхание ($p < 0,001$) и проходила головная боль ($p < 0,001$). К заключительному дню терапии Лефокцином отмечалось статистически значимое уменьшение всех перечисленных симптомов по сравнению с третьим днем терапии ($p < 0,001$).

Переносимость препарата Лефокцин при лечении острого верхнечелюстного синусита была признана отличной у 66 (79%) больных, хорошей – у 15 (18%) пациентов (табл. 2).

Таблица 2
Оценка переносимости проведенной антибактериальной терапии, n (%)

Оценка	Переносимость, n (%)
Отличная	66 (79%)
Хорошая	15 (18%)
Удовлетворительная	3 (4%)
Неудовлетворительная	–

Из побочных реакций отмечались: тошнота, диарея, сонливость. Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было. Никто из пациентов не отказался от приема препарата до завершения исследования, что может свидетельствовать о безопасности препарата.

Таким образом, достоинствами Лефокцина являются высокая эффективность и отличная переносимость, быстрое развитие клинического улучшения, минимум побочных действий и противопоказаний, удобная схема приема один раз в сутки, доказанная биоэквивалентность. Все это делает Лефокцин оптимальным антибактериальным препаратом для пациентов при лечении острого верхнечелюстного синусита.

Выводы

1. Клиническая эффективность препарата Лефокцин у больных с острым верхнечелюстным синуситом по окончании терапии отмечалась у всех пациентов.
2. Антибактериальный препарат Лефокцин хорошо переносится больными. Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было.
3. Высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость позволяют рекомендовать Лефокцин как антибактериальный препарат для эмпирической терапии острого верхнечелюстного синусита.

Список литературы

1. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике // Лечащий врач. – 2003. – № 8. – С.1–8.

2. Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и соавт. Исследование терапевтической эквивалентности дженерического препарата левофлоксацина при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей // Пульмонология: научно-практический журнал. – 2008. – № 1. – С. 93–100.
4. Яковлев С.В. Рациональное использование антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей в амбулаторной практике // Consilium Medicum. – 2012, № 4. – С. 20–22.
5. Ball P., Baquero F., Cars O. et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence // J Antimicrob Chemother. – 2002. – № 49 (1). – P. 31–40.
6. Baquero F. Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview // Microb Drug Resist. – 1995. – № 1. – P. 115–20.
7. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults // Clin Infect Dis. – 2012. – № 54(8). – P. 72–112.
8. Dagan R., Piglansky L., Yagupsky P. et al. Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromycin, cefaclor, amoxicillin [abstract K-103]. In Program and Abstract of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy. – Toronto, Canada, 1997.
9. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // Rhinology. – 2012. – № 50 (1). – P. 1–12.
10. Guillemot D., Carbon C., Thibault N. et al. Macrolide use is associated with macrolide resistant (MRSp) and penicillin resistant (PRSp) *Streptococcus pneumoniae*. In: 40th ICAAC. – Toronto: ASM, 2000. – P. 1863: 1.
11. Hadley J.A., Pfaller M.A. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2007. – № 57 (3 Suppl). – P. 47–54.
12. McCaig L.F., Hughes J.M. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States // JAMA. – 1995. – № 273. – P. 214–9.
13. Perez-Trallero E. Pneumococcal macrolide resistance – not a myth // J Antimicrob Chemother. – 2000. – № 45. – P. 401–2.
14. Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N. et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2007. – № 137. – P. 1–31.
15. Snow V., Mottur-Pilson C., Hickner J.M. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults // Ann Intern Med. – 2001. – № 134 (6). – P. 495–7.

References

1. Dvoreckij L.I., Jakovlev S.V. Oshibki v antibakterial'noj terapii infekcij dyhatel'nyh putej v ambulatornoj praktike [Errors in antibiotic therapy of respiratory tract infections in ambulatory practice]. Lechashhij vrach. 2003, no. 8. P.1–8.
2. Otorinolaringologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. V.T. Pal'chuna [Otorhinolaryngology: National guide edited by V.T. Pal'chun] Moscow: GEOTAR Media, 2008. 960 p.
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Careva N.A. i soavt. Issledovanie terapevticheskogo jekvivalentnosti dzhenericheskogo preparata levofloksacina pri infekcionnyh zabolevanijah nizhnih dyhatel'nyh putej [Investigation of therapeutic equivalence of the generic drug levofloxacin in infectious diseases of the lower respiratory tract] // Pul'monologija: nauchno-prakticheskij zhurnal. 2008. no. 1. pp. 93–100.
4. Jakovlev S.V. Racional'noe ispol'zovanie antibiotikov pri infekcijah verhnih dyhatel'nyh putej v ambulatornoj praktike [Rational use of antibiotics for upper respiratory tract infections in ambulatory practice] // Consilium Medicum. 2012, no. 4. pp. 20–22.

5. Ball P., Baquero F., Cars O. et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (1): 31–40.
6. Baquero F. Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview. *Microb Drug Resist* 1995; 1: 115–20.
7. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults // *Clin Infect Dis*. 2012; 54(8): pp. 72–112.
8. Dagan R., Piglansky L., Yagupsky P. et al. Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromycin, cefaclor, amoxicillin [abstract K-103]. In Program and Abstract of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy. Toronto, Canada 1997.
9. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // *Rhinology*. 2012; 50 (1): pp. 1–12.
10. Guillemot D., Carbon C., Thibault N. et al. Macrolide use is associated with macrolide resistant (MRSp) and penicillin resistant (PRSp) *Streptococcus pneumoniae*. In: 40th ICAAC. Toronto: ASM 2000; 1863: 1.
11. Hadley J.A., Pfaller M.A. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 57 (3 Suppl): pp. 47–54.
12. McCaig L.F., Hughes J.M. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214–9.
13. Perez-Trallero E. Pneumococcal macrolide resistance not a myth. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 401–2.
14. Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N. et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 137: pp. 1–31.
15. Snow V., Mottur-Pilson C., Hickner J.M. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 495–7.

Рецензенты:

Семенов Ф.В., д.м.н., профессор кафедры ЛОР-болезней, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Пономарева А.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 15.10.2014.

УДК 613.6:616-006.04

**ВЫБРОСЫ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ ОТ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКИХ
КОРПУСОВ НИКЕЛЕВЫХ ЗАВОДОВ****Липатов Г.Я., Адриановский В.И., Шарипова Н.П., Борисенко Л.А.***ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, e-mail: adrianovsky@k66.ru*

Приведены результаты изучения содержания пыли и вредных веществ в атмосферных выбросах от металлургических корпусов никелевых заводов. Показано, что никелевые предприятия являются значительными источниками загрязнения окружающей среды и заводских территорий диоксидом серы, пылью, её канцерогенными компонентами (никель и мышьяк). Основными источниками выбросов вредных веществ в атмосферу от производственных корпусов в металлургии никеля являются обжиговые и плавильные печи, конвертера. Значительный процент валовых выбросов составляют неорганизованные поступления вредных веществ в атмосферу. Условия, характер и количество выбросов вредных веществ зависят от уровня технической вооруженности промпредприятий, состояния газоочистных устройств и вентиляции цехов, степени утилизации вредных веществ. Автогенные процессы плавки убедительно продемонстрировали свое гигиеническое преимущество по сравнению с устаревшими способами получения никеля (шахтная и рудотермическая плавка).

Ключевые слова: металлургия никеля, пыль, диоксид серы, мышьяк, никель, бенз(а)пирен

**EMISSIONS OF HARMFUL SUBSTANCES FROM THE METALLURGICAL
BUILDINGS OF NICKEL PLANTS****Lipatov G.Y., Adrianovskiy V.I., Sharipova N.P., Borisenko L.A.***The Ural State Medical University, Yekaterinburg, e-mail: adrianovsky@k66.ru*

The results of studying the dust and harmful substances in air emissions from the buildings of nickel plants are presented. It is shown that nickel enterprises are significant sources of pollution and factory areas sulfur dioxide, dust, its carcinogenic components (nickel and arsenic). The main sources of emissions to the atmosphere from industrial buildings in nickel metallurgy are kilns and furnaces, converters. A significant percentage of total emissions are fugitive allow harmful substances into the atmosphere. Conditions, the nature and quantity of emissions depends on the level of technical equipment of industrial enterprises, the state gas cleaning devices and ventilation plants, the degree of utilization of harmful substances. Autogenous smelting processes convincingly demonstrated their hygienic advantages compared to legacy methods of preparation of nickel (mine and ore-thermal fusion).

Keywords: nickel metallurgy, dust, sulfur dioxide, arsenic, nickel, benzo(a)pyrene

Техническое перевооружение металлургического производства никеля охватило все основные переделы, начиная с подготовки шихты, плавки и конвертирования, заканчивая получением товарного никеля. Наиболее радикальное изменение претерпела плавка – на смену устаревших способов переработки руд в шахтных и рудотермических печах пришли автогенные процессы, характеризующиеся высокой степенью автоматизации производства и утилизации отходящих газов. Никелевые заводы служат источником загрязнения атмосферного воздуха никелем, соединениями свинца, кобальта, марганца, мышьяка, диоксида и триоксида серы и др. [3, 6]. В связи с этим представляло интерес оценить выбросы вредных веществ в атмосферный воздух от металлургических корпусов никелевых заводов.

Цель исследования – дать гигиеническую оценку выбросов вредных веществ в зависимости от используемых технологических процессов в металлургическом производстве никеля.

Материалы и методы исследования

Для реализации указанной цели нами проводилось изучение содержания пыли и вредных веществ в плавильных цехах предприятий металлургии никеля: ОАО «Уфалейникель», где осуществляется плавка никеля в шахтных печах, комбинат «Печенганикель», использующий рудотермические печи, и «Надединский медеплавильный завод» (НМЗ), где для получения никеля используются автогенные процессы (плавка во взвешенном состоянии).

Воздухообмен плавильных корпусов определялся по вытяжке и контролировался по притоку. Шахты и фонари в зависимости от размеров разбивались на равные части, в центре каждой из которых устанавливались замерные точки. Рабочая зона производственных корпусов делилась также на участки, соответствующие замерным сечениям на кровле. На протяжении 3–4 дней в течение рабочей смены в замерных точках аэрационных проемов, в рабочей зоне, в приточном воздухе замерялись концентрации пыли, никеля, мышьяка, диоксида серы и бенз(а)пирена. В период исследований осуществлялся контроль за работой санитарно-технического оборудования, проводились хронометражные наблюдения за ходом технологического процесса.

Определение пыли в воздухе проводилось в соответствии с методическими указаниями [4].

Содержание в воздухе рабочей зоны никеля, мышьяка, диоксида серы и бенз(а)пирена было проведено по общепринятым в гигиенических исследованиях стандартным методикам [5]. Гигиеническая оценка концентраций пыли и вредных веществ в воздухе проводилась в сравнении их с ПДК на основании гигиенических нормативов 2.2.5.1313-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны».

Результаты исследования и их обсуждение

Основными источниками выбросов вредных веществ в атмосферу от производственных корпусов в металлургии никеля являются обжиговые и плавильные печи, конвертера. Обжиговые газы, содержащие в своем составе 7–18% диоксида серы и пыль, после технологической очистки от пыли в пылевых камерах, циклонах и электрофильтрах подвергаются утилизации с получением серной кислоты или элементарной серы. Высота труб, предназначенных для отведения металлургических газов, колеблется от 70–100 м на уральских заводах до 200–250 м на предприятиях Крайнего Севера.

Газы, образующиеся при плавке никелевых руд в шахтных и рудотермических печах, из-за незначительного содержания диоксида серы (0,6–1,8%) технически непригодны для утилизации, вследствие чего полностью удаляются в атмосферу.

При конвертировании содержание диоксида серы в отходящих газах возрастает до 3–4%, обеспечивая тем самым утилизацию их в производстве элементарной серы или серной кислоты. Следует отметить, что на большинстве предприятий вследствие малой эффективности пылеочистных сооружений более 50% конвертерных газов не утилизируется, а удаляется в атмосферу [1].

Таким образом, несовершенство технологического оборудования, малый удельный объем серы в отходящих газах и незначительная эффективность очистных сооружений, – все это обуславливает низкий процент утилизации серосодержащих металлургических газов, а также весьма существенный объем валовых выбросов диоксида серы и пыли (табл. 1).

Таблица 1

Валовые выбросы вредных веществ, кг/ч

Производство, предприятие	Диоксид серы		Пыль	
	Всего	На тонну	Всего	На тонну
Комбинат «Печенганикель»	64400	200	457	14,0
ОАО «Уфалейникель» завод	10579	96	1234	11,0
НМЗ	33445	27	1042	6,9

Ни на одном из металлургических предприятий, за исключением НМЗ, степень утилизации вредных веществ не превышала 35–40%.

Наглядно характеризуют предприятия как источники загрязнения окружающей среды удельные выбросы диоксида серы и пыли. Наименее низки они на ОАО «Уфалейникель» и НМЗ. Что касается ОАО «Уфалейникель», то относительно низкие выбросы сернистого ангидрида на тонну используемого сырья объясняются технологией производства: сера вводится с пиритом только как технологическая добавка. При этом, если при окисленной плавке (ОАО «Уфалейникель») содержание соединений серы в тонне шихты не превышает 120–130 кг, то при сульфидной плавке достигает 230–250 кг. На НМЗ с внедрением автогенных процессов плавки значительно увеличилась степень утилизации диоксида серы, содержание которого в отходящих газах достигает 25–30%. И лишь малая мощность производства элементарной серы и серной

кислоты не позволяет радикально изменить экологическую обстановку, максимально сократить организованные выбросы серосодержащих газов в атмосферу.

Значительный процент валовых выбросов составляют неорганизованные поступления вредных веществ в атмосферу. В табл. 2 приведены результаты исследований неорганизованных выбросов диоксида серы, пыли, неорганических соединений мышьяка и никеля, бенз(а)пирена от металлургических корпусов, оборудованных, с одной стороны рудотермическими печами (комбинат «Печенганикель»), с другой – агрегатами автогенной плавки сульфидных медно-никелевых руд во взвешенном состоянии (НМЗ). Гигиеническое преимущество последних не вызывает сомнений. Так, например, удельные выбросы (на тонну шихты) пыли через аэрационные и технологические проемы в металлургическом корпусе НМЗ более чем в 3 раза меньше таковых на комбинате «Печенганикель», никеля – в 12 раз, сернистого ангидрида –

в 44 раза. Снизить выбросы предприятиям удалось, в первую очередь, за счёт герметизации оборудования, повышения эффективности газоотсоса и вентиляционных

систем, а также организационных форм работы, в частности, введения экономического стимулирования рабочих, обслуживающих пылегазоочистное оборудование [2].

Таблица 2

Неорганизованные выбросы вредных веществ в атмосферу

Вредные вещества		Предприятие	
		НМЗ	Комбинат «Печенганикель»
Пыль, кг/ч	Всего	204,4	85,8
	На тонну шихты	0,8	2,7
Мышьяк, г/ч	Всего	29,9	5,6
	На тонну шихты	0,11	0,17
Никель, кг/ч	Всего	2,3	3,5
	На тонну шихты	0,009	0,11
Бенз(а)пирен, г/ч	Всего	2,23	12,3
	На тонну шихты	0,009	0,39
	На 1 мВА	0,030	0,081
Диоксид серы, кг/ч	Всего	269,2	1416,9
	На тонну шихты	1,1	44,0

К сожалению, при решении проблемы выбросов вредных веществ в атмосферу при строительстве, реконструкции и техническом перевооружении предприятий зачастую первоочередной задачей ставится экономический эффект внедренных мероприятий (снижение потерь металла, серы и т.д.) и забываются или игнорируются гигиенические критерии. Так, ликвидация самоспекающихся электродов при автогенных процессах плавки на НМЗ позволила сократить, но не исключить выбросы смолистых веществ, в том числе бенз(а)пирена, источниками которых остаются электропечи,

используемые для обеднения шлаков печей взвешенной плавки и конвертеров.

Неорганизованные выбросы вредных веществ в значительной степени определяют состояние воздушной среды производственных территорий и особенно приточного воздуха, поскольку большая часть его не подвергается очистке. Как видно из табл. 3, наиболее высокие концентрации пыли наблюдались в приточном воздухе НМЗ, характеризующем неорганизованными максимальными выбросами промышленных аэрозолей. Тем же, по-видимому, можно объяснить загрязнение приточного воздуха диоксидом серы.

Таблица 3

Концентрация вредных веществ в воздухе на территориях металлургических корпусов, мг/м³

Производство, предприятие	Диоксид серы		Пыль		Никель		Бенз(а)пирен	
	среднее	макс.	среднее	макс.	среднее	макс.	среднее	макс.
ОАО «Уфалейникель»	3,8 ± 0,5	4,4	1,4 ± 0,2	1,9	0,006 ± 0,0003	0,04	—	—
Комбинат «Печенганикель»	8,5 ± 2,2	54,5	3,4 ± 0,2	9,4	0,06 ± 0,006	0,14	0,07 ± 0,007	0,22
НМЗ	2,9 ± 0,2	4,6	6,9 ± 1,5	20,3	0,04 ± 0,003	0,12	0,06 ± 0,01	0,12

На все предприятия воздух поступает загрязненный неорганическими соединениями никеля в концентрациях на уровне ПДК (для воздуха рабочей зоны) или значительно выше ее.

Наиболее высоким содержанием бенз(а) – пирена в приточном воздухе, как

и следовало ожидать, характеризуются металлургические предприятия, использующие для переработки рудного сырья электропечи, оборудованные самоспекающимися электродами (комбинат «Печенганикель»). Согласно проведенным исследованиям, концентрации бенз(а)пирена в приточном

воздухе при неблагоприятных климатических условиях и значительных неорганизованных выбросах вредных веществ превышали ПДК для воздуха рабочей зоны (табл. 3).

Концентрации никеля и его соединений в воздухе на территориях никелевых заводов колеблются от 0,001 до 0,06 мг/м³, содержание мышьяка и его неорганических соединений не превышает 0,002 мг/м³. По данным химического и рентгеноструктурного анализа никель и мышьяк находятся преимущественно в виде малорастворимых сульфидных и оксидных соединений.

Содержание бенз(а)пирена в воздухе территорий никелевых заводов, использующих рудотермическую плавку, находится в пределах 1/2 ПДК для воздуха рабочей зоны, на остальных предприятиях на уровне тысячных долей мкг/м³.

Заключение

Таким образом, никелевые предприятия являются значительными источниками загрязнения окружающей среды и заводских территорий диоксидом серы, пылью, её канцерогенными компонентами (никель и мышьяк). Условия, характер и количество выбросов вредных веществ зависят от уровня технической вооружённости промпредприятий, состояния газоочистных устройств и вентиляции цехов, степени утилизации вредных веществ.

Список литературы

1. Бабаджан А.А., Поплаухин А.С., Завьялов М.М. Основные направления научно-технического прогресса в металлургическом производстве Урала // Цветная металлургия. – 1986. – № 5. – С. 10–13.
2. Липатов Г.Я., Адриановский В.И. Гигиеническая оценка строительно-планировочных и санитарно-технических решений в пирометаллургии меди // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 9. – С. 23–25.
3. Липатов Г.Я. Гигиена труда и профилактика профессионального рака в пирометаллургии меди и никеля: дис. ... д-ра мед. наук. – Свердловск, 1991. – 372 с.

4. Методические указания по измерению концентраций аэрозолей преимущественно фиброгенного действия. – М.: Медицина, 1987. – 26 с.

5. Методические указания по измерению концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны. – М.: Медицина, 1991. – Вып. 12. – С. 79–85.

6. Серебряков П.В. Использование оценки канцерогенного риска на горнорудных и металлургических предприятиях Заполярья // Гигиена и санитария. – 2012. – № 5. – С. 95–98.

References

1. Babadzan A.A., Poplauchin A.S., Zavjalov M.M. *Tsvetnaya metallurgiya – Non-ferrous metallurgy*, 1986, no. 5, pp. 10–13.
2. Lipatov G.Ja., Adrianovsky V.I. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal – Ural medical journal*, 2011, no 9, pp. 23–25.
3. Lipatov G.Ja. *Gigiena truda i profilaktika professional'nogo raka v pirometallurgii medi i nikelja: dis. ... dokt. med. nauk* [Occupational health and prevention of occupational cancer in the copper and nickel pyrometallurgy: thesis of Doctor of Medicine], Sverdlovsk, 1991, 372 p.
4. *Metodicheskie ukazaniya po izmereniju koncentracij ajerorozolej preimuvestvenno fibrogennogo dejstvija* [Guidelines for the measurement of concentrations of aerosols predominantly fibrogenic action], Moscow, Meditsina, 1987, 26 p.
5. *Metodicheskie ukazaniya po izmereniyu kontsentratsiy vrednykh veschestv v vozduhe rabochey zonyi* [Methodological guidelines for the measurement of concentrations of harmful substances in the air of the working area], Moscow, Meditsina, 1991, Issue 12, pp. 79–85.
6. Serebryakov P.V. *Gigiena i sanitariya – Hygiene and sanitation*, 2012, no 5, pp. 95–98.

Рецензенты:

Плотко Э.Г., д.м.н., профессор, заместитель директора, ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора, г. Екатеринбург;

Ползик Е.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Уральский научно-практический центр медико-социальных и экономических проблем здравоохранения, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 17.10.2014.

УДК 572.087 + 572.512.833

ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ ПАЛЬЦЕВОЙ И ПОЛОВОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ОСТЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СРЕДНИХ ФАЛАНГ СТОПЫ ЧЕЛОВЕКА

¹Мельников А.А., ²Хайруллин Р.М., ²Сафиуллина А.Ф., ²Хайруллин Ф.Р.¹ГКУЗ «Ульяновское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения РФ, Ульяновск, e-mail: aleks.melnikov@rambler.ru;²ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, Ульяновск, e-mail: prof.khayrullin@gmail.com

Актуальной задачей современной антропологии и судебно-медицинской остеологии является скелетная диагностика пола. Определённую помощь в решении этой задачи может оказать исследование ряда остеометрических параметров стопы. Целью настоящего исследования было установление пальцевых и половых различий количественных показателей средних фаланг стопы у взрослых людей на основе данных дискриминантного анализа. Материалом для исследования послужили средние фаланги стоп 51 случая наблюдения (19 женщин и 32 мужчины). Прямые остеометрические измерения произведены на паспортизированной коллекции костей стопы с помощью электронного штангенциркуля с точностью до 0,01 мм. Для дискриминантного анализа были использованы 16 остеометрических параметров и 7 указателей. Наиболее значимыми для определения порядковой (пальцевой) принадлежности средних фаланг для женских стоп являются костная, суставная длина, высота диафиза и ширина суставной фасетки основания. Аналогичную диагностическую значимость имеют также широтно-продольный указатель и указатель сечения тела фаланги. Для мужских фаланг в спектр значимых параметров вошли 9 остеометрических параметров и 5 указателей. Достоверное классифицирование половой принадлежности фаланг возможно по проксимальной ширине диафиза, условной площади суставной фасетки основания и указателя сечения диафиза средних фаланг второго пальца. Проведённый дискриминационный анализ пальцевой изменчивости остеометрических параметров и указателей средних фаланг стопы человека предоставляет возможность их использования для диагностики принадлежности отдельных фаланг к определённым пальцам стопы, однако число, состав и мощность дискриминационных функций разных показателей различаются и зависят от пола.

Ключевые слова: кости стопы, средняя фаланга, остеометрия

THE DISCRIMINANT ANALYSIS OF THE ORDINAL AND SEX VARIABILITY OF OSTEOMETRIC PARAMETERS OF MIDDLE PHALANXES OF THE HUMAN FOOT

¹Melnikov A.A., ²Khayrullin R.M., ²Safiullina A.F., ²Khayrullin F.R.¹Ulyanovsk Regional Bureau of Forensic Medicine, Ulyanovsk, e-mail: aleks.melnikov@rambler.ru;²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: prof.khayrullin@gmail.com

The skeletal diagnostics of the sex is an important task of modern anthropology and forensic osteology. Identification of a number of osteometric parameters of the feet can give valuable information to solve this problem. The aim of this study was to establish the ordinal and sex differences of quantitative indicators of the middle phalanges of the human foot in adults based on the discriminant analysis. The material for the study was middle phalanx of the feet of 51 cases of observation (19 women and 32 men). Direct measurements were made on the certify osteometric collection of foot bones with an electronic caliper to the nearest 0,01 mm. For the discriminant analysis was used osteometric 16 parameters and 7 pointers. The most important for determining the ordinal variability of middle phalanges of the women feet are their bone's and articular lengths, height of the diaphysis and the width of the articular facets of the base. Similar diagnostic values are also width-length pointer and a pointer of the cross section of the body of the phalanx. For men's phalanges in the spectrum of significant parameters were included 9 osteometric parameters and 5 pointers. Reliable classification of the middle phalanges by sex is possible by means of the width of the proximal diaphysis, by means of the pointer of the nominal area of the articular facet of the base and by index of cross section of the shaft of the middle phalanges of the second finger. The conducted discriminatory analysis of the variability of osteometric parameters and indexes of the middle phalanges of the human foot allows their use for diagnostic of the certain individual phalanges of the toes, but the number, composition and power of the discriminatory functions of different measures varies and depends on the sex.

Keywords: foot bones, middle phalanx, osteometry

Хорошо известны в судебно-медицинской практике важность и значение определения пола по костным останкам. Определение пола по отдельным костям является довольно трудной задачей, но несколько поколений исследователей пытались решить её, используя различные морфологические,

прежде всего качественные, особенности костей конечностей и осевого скелета [2, 8]. При этом следует учесть то обстоятельство, что даже в случае, когда кости таза или черепа полностью сохранены, точность определения пола варьирует в среднем в пределах не более чем в 90–95 %, однако в ряде

случаев может быть значительно выше. Для определения пола были использованы морфологические особенности бедренной кости, в частности размеры головки бедра, длина и кривизна его диафиза, межбугорковое расстояние, межвертельная длина, ширина диафиза и некоторые другие [8–10]. В предыдущих исследованиях было обнаружено, что ряд остеометрических показателей и индексов средних фаланг пальцев стопы потенциально могут служить эффективными критериями для определения их лучевой или половой принадлежности [3, 5]. Однако результаты дисперсионного и корреляционного анализов не могут в достаточной мере обеспечить возможность точной классификации принадлежности того или иного костного элемента к соответствующей группе при экспертной диагностике. Более эффективным инструментом для этого является дискриминантный анализ.

Целью настоящего исследования было установление пальцевых и половых различий количественных показателей средних фаланг стопы у взрослых людей на основе данных дискриминантного анализа.

Материал и методы исследования

Для дискриминантного анализа использованы результаты остеометрических исследований, полученные и описанные нами ранее [3, 5]. Остеометрические исследования были выполнены на паспортизированной коллекции костей стоп, хранящейся на кафедре анатомии человека медицинского факультета Ульяновского государственного университета с соблюдением требований действующего законодательства РФ, этических норм и принципов Хельсинкской Декларации (1964) со всеми последующими дополнениями и изменениями, регламентирующими научные исследования на биоматериалах, полученных от людей. Из 120 случаев коллекции (возраста 20–70 лет) были отобраны кости стоп 51-го случая наблюдения, имевших по меньшей мере все необходимые костные элементы хотя бы на одной стопе (средние фаланги всех пальцев). Из них 19 стоп были женскими, 32 – мужскими. Прямая остеометрия 14 параметров была произведена с помощью электронного калипера. Вес и объём фаланг определяли, как описано ранее [3]. Для остеометрического анализа были использованы параметры, предложенные В.П. Алексеевым [1] в собственной модификации. Все прямые остеометрические измерения были сгруппированы следующим образом: первую группу параметров составили показатели, характеризующие фалангу в целом, вторую группу параметров – показатели, характеризующие её основание, третью группу – головку фаланги, четвёртую группу – физические параметры фаланговых костей [3].

Были рассчитаны несколько основных классических остеометрических указателей, предложенных В.П. Алексеевым [1]. Это широтно-продольный указатель средней фаланги (ШПУ) – отношение ширины тела (диафиза) к величине костной длины. Кроме того, указатель поперечного сечения тела (УСТ) средней фаланги – отношение высоты тела к величине ширины тела (диафиза); указатель поперечного сече-

ния основания (УСО) средних фаланг – отношение высоты основания к ширине основания; указатель поперечного сечения головки (УСГ) средних фаланг – отношение высоты головки к ширине головки. Кроме классических остеометрических указателей использовались разработанные в ходе исследования индексы условной площади суставной фасетки основания (УПСФО), головки (УПСФГ) и указатель формы диафиза (УФД) [5]. С учётом данных по анализу вариативности, неравномерности форм распределения показателей, для отбора диагностически наиболее значимых нами был использован параметрический дискриминантный анализ с пошаговым исключением переменных, дискриминантная значимость которых не достигала необходимого порогового уровня. Статистическую обработку данных проводили с использованием лицензионной программы «Statistica 8.0» StatSoft Inc. (США) по правилам, рекомендованным международным комитетом редакторов биомедицинских журналов (ICMJE). Различия или соответствующая статистическая гипотеза считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Дискриминантный анализ пальцевой (лучевой) принадлежности фаланг производился отдельно по полу, так как области перекрывающихся значений мужских и женских фаланг могли существенно исказить результаты. При анализе в качестве независимых переменных были использованы 16 остеометрических параметров, указанные выше, а в качестве группирующей переменной – порядковые номера фаланг от второй до пятой. При анализе пальцевой изменчивости остеометрических параметров средних фаланг женской стопы в число значимых переменных с уровнем значимости $p < 0,039$ и выше попали 6 переменных из 16. 10 остальных переменных не имели необходимого порогового уровня значимости. Общее значение λ Уилкса составило 0,11 ($p < 0,001$). На последующем этапе была исключена ещё одна переменная. О качестве проведённой дискриминации переменных судили по относительному значению корректно классифицированных наблюдений. Максимально правильное количество классификации наблюдений было сделано программой для второй фаланги (79%) и пятой фаланги (94%). Максимальная корректность классификации остальных фаланг составила примерно 3/4 наблюдений (III–IV). Число случаев правильного классифицирования для вторых фаланг составило 15 из 18, три случая из них были классифицированы как третьи фаланги. Количество правильного классифицирования третьих фаланг составило 11 из 18 возможных, из них 3 были отнесены к фалангам первого луча, столько же к четвёртому лучу и одна к пятому лучу. 14 фаланг четвёртого луча были классифицированы правильно, 4 отнесе-

ны к третьему лучу, одна – ко второму. Из 21 фаланги пятого луча три были отнесены к другим группам.

Результатом дискриминационного анализа стали следующие классификационные (диагностические) уравнения:

$$\text{II фаланга} = 6,4 \cdot \text{КД} + 6,7 \cdot \text{ВД} + 3,5 \cdot \text{ШСФГ} - 3,6 \cdot \text{СД} - 55,9;$$

$$\text{III фаланга} = 4,2 \cdot \text{КД} + 5,4 \cdot \text{ВД} + 4,6 \cdot \text{ШСФГ} - 2,1 \cdot \text{СД} - 42,9;$$

$$\text{IV фаланга} = 2,9 \cdot \text{КД} + 6,3 \cdot \text{ВД} + 4,1 \cdot \text{ШСФГ} - 1,2 \cdot \text{СД} - 35,7;$$

$$\text{V фаланга} = 1,4 \cdot \text{КД} + 8,7 \cdot \text{ВД} + 2,8 \cdot \text{ШСФГ} - 36,4,$$

в которых «КД» – костная длина фаланги, «ВД» – высота диафиза, «ШСФГ» – ширина суставной фасетки головки фаланги, «СД» – суставная длина фаланги.

При анализе пальцевой изменчивости остеометрических параметров средних фаланг мужской стопы в число значимых переменных с уровнем значимости $p < 0,0001$ и выше попали 9 переменных. Общее значение λ Уилкса составило 0,12 ($p < 0,0001$). О качестве проведённой дискриминации переменных судили по относительному значению корректно классифицированных наблюдений. Так же, как и в случае женских фаланг, максимально правильное количество классификации наблюдений было сделано программой для второй фаланги (97%) и пятой фаланги (87,5%). Максимальная

корректность классификации остальных фаланг составила примерно 60–70 % наблюдений (III–IV). Число случаев правильного классифицирования для вторых фаланг составило 31 из 37, пять случаев из них были классифицированы как третьи фаланги, один случай – как четвёртые фаланги. Количество правильного классифицирования третьих фаланг составило 23 из 28 возможных, 4 были отнесены к фалангам IV луча и одна к V лучу. 19 фаланг четвёртого луча были классифицированы правильно, 4 отнесены к третьему лучу, три – к пятому. Из 37 фаланг пятого луча 8 были отнесены к группе четвёртых фаланг. Результатом дискриминационного анализа стали следующие классификационные (диагностические) уравнения:

$$\begin{aligned} \text{II фаланга} = & 19,3 \cdot \text{ШСФО} + 12,6 \cdot \text{ШГ} + 9,4 \cdot \text{ШДП} + 7,9 \cdot \text{ШСФГ} + 5,8 \cdot \text{ВГ} + \\ & + 1,4 \cdot \text{СД} + 1,3 \cdot \text{КД} - 10,2 \cdot \text{ШО} - 2 \cdot \text{ВД} - 199; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{III фаланга} = & 16,6 \cdot \text{ШСФО} + 10,8 \cdot \text{ШГ} + 8,7 \cdot \text{ШДП} + 8,1 \cdot \text{ШСФГ} + 5,3 \cdot \text{ВГ} + \\ & + 1,8 \cdot \text{СД} + 0,01 \cdot \text{КД} - 7,66 \cdot \text{ШО} - 2,8 \cdot \text{ВД} - 161,5; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{IV фаланга} = & 14,1 \cdot \text{ШСФО} + 12,8 \cdot \text{ШГ} + 9 \cdot \text{ШДП} + 7 \cdot \text{ШСФГ} + 4 \cdot \text{ВГ} + \\ & + 2,6 \cdot \text{СД} + 1,2 \cdot \text{КД} - 7,7 \cdot \text{ШО} - 2 \cdot \text{ВД} - 145; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{V фаланга} = & 14,4 \cdot \text{ШСФО} + 13,2 \cdot \text{ШГ} + 7,6 \cdot \text{ШДП} + 5,6 \cdot \text{ШСФГ} + 3,9 \cdot \text{ВГ} + \\ & + 3,4 \cdot \text{СД} + 2,6 \cdot \text{КД} - 7,3 \cdot \text{ШО} - 1,3 \cdot \text{ВД} - 133, \end{aligned}$$

в которых «ШСФО» – ширина суставной фасетки основания фаланги, «ШГ» – ширина головки фаланги, «ШДП» – проксимальная ширина диафиза фаланги, «ВГ» – высота головки фаланги, «ШО» – ширина основания фаланги. Остальные обозначения перечислены выше, после уравнений классификации женских фаланг.

Как видно из уравнений, с ростом порядкового номера фаланги абсолютная величина коэффициентов переменных (остеометрических параметров) существенно меняется. Абсолютные значения коэффициентов ширины основания и его суставной фасетки падают, а значения костной и суставной длины, наоборот, растут. На рисунке представлены кластеры мужских фаланг

по данным дискриминантного анализа их остеометрических параметров в плоскости системы координат осей канонических корней двух наиболее мощных дискриминантных функций (первой и третьей).

Дискриминантному анализу нами были подвергнуты также остеометрические указатели женских фаланг. На первом этапе в качестве указателей, имеющих пороговое диагностическое значение с общим значением λ Уилкса 0,22 ($p < 0,0001$), были включены в анализ 3 указателя – ШПУ, УПСФО и УСТ (которые перечислены по мере убывания значения λ Уилкса). Остальные 4 указателя не имели диагностического значения. О качестве проведённой дискриминации переменных судили по относительному

значению корректно классифицированных наблюдений. Максимально правильное количество классификации наблюдений было получено для V-й фаланги (84,2%). Максимальная корректность классификации для остальных фаланг составила 42–74% (II, III, IV). Число случаев правильного классифицирования для вторых фаланг составило 14 из 21, шесть случаев из них были классифициро-

ваны как третьи фаланги, одна как четвёртая. Менее точно были классифицированы третьи фаланги (8 из 16), из них 5 были отнесены к фалангам второго луча, две к четвёртому лучу, одна к пятому лучу. 9 фаланг четвёртого луча были классифицированы правильно, 3 отнесены к третьему лучу, две – к пятому. Из 25 фаланг пятого луча семь были отнесены к четвёртому лучу, две к третьему.

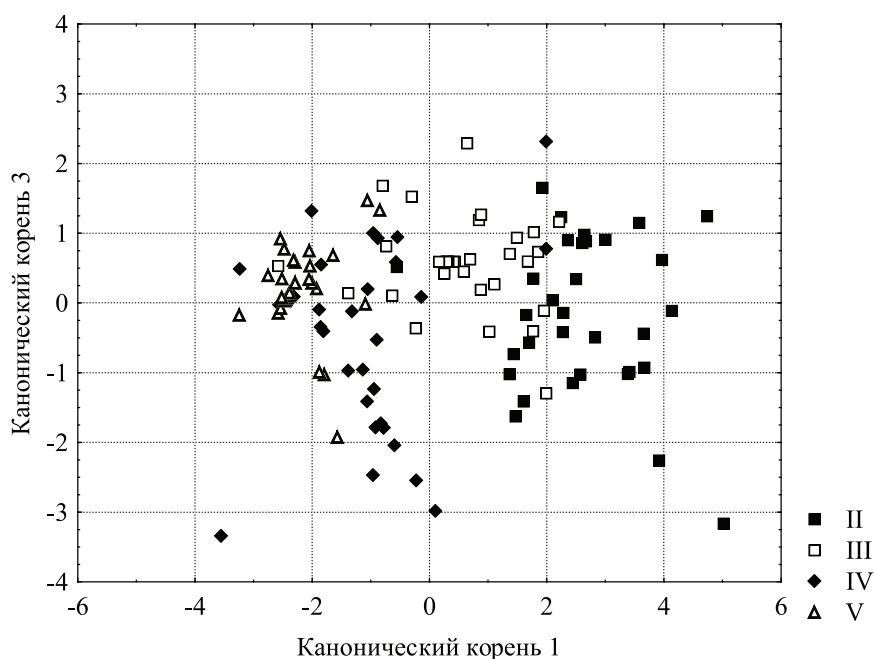


Диаграмма рассеяния канонических значений – кластеры мужских фаланг по данным дискриминантного анализа их остеометрических параметров в плоскости системы координат осей канонических корней дискриминантных функций 1 и 2

Результатом дискриминационно-сификационные (диагностические) го анализа стали следующие клас-уравнения:

$$\text{II фаланга} = 62,2 \cdot \text{ШПУ} + 0,94 \cdot \text{УПСФО} + 68,5 \cdot \text{УСТ} - 72,8;$$

$$\text{III фаланга} = 72,8 \cdot \text{ШПУ} + 0,85 \cdot \text{УПСФО} + 66,6 \cdot \text{УСТ} - 72,2;$$

$$\text{IV фаланга} = 82,4 \cdot \text{ШПУ} + 0,72 \cdot \text{УПСФО} + 72,2 \cdot \text{УСТ} - 75,9;$$

$$\text{V фаланга} = 85,9 \cdot \text{ШПУ} + 0,74 \cdot \text{УПСФО} + 83,7 \cdot \text{УСТ} - 87,5.$$

При дискриминантном анализе остеометрических указателей мужских фаланг на первом этапе в качестве указателей, имеющих пороговое диагностическое значение с общим значением λ Уилкса 0,26 ($p < 0,0001$), были включены в анализ 5 указателей ШПУ, УПСФО, УФД, УСГ, УПСФГ (которые перечислены по мере убывания значения λ Уилкса). Остальные 2 указателя (УСТ и УСО) не имели диагностического значения. О качестве проведённой дискриминации переменных судили по относительному значению корректно классифицированных наблюде-

ний. Максимально правильное количество классификации наблюдений было получено для V-й фаланги (84,4%). Максимальная корректность классификации для остальных фаланг составила 53–81% (II, III, IV). Число случаев правильного классифицирования для вторых фаланг составило 26 из 34, пять фаланг из них были классифицированы как третьи фаланги, три – как четвёртые. Менее точно были классифицированы третьи фаланги (20 из 28), из них 6 были отнесены к фалангам второго луча, одна к четвёртому лучу, одна к пятому лучу. 17 фаланг четвёр-

того луча были классифицированы правильно, семь отнесены к третьему лучу, четыре – к пятому. Из 38 фаланг пятого луча 11 были отнесены к четвёртому лучу. Средний процент правильного классифицирования

составил 70,3% для всех значимых остеометрических указателей. Результатом дискриминационного анализа стали следующие классификационные (диагностические) уравнения:

$$\text{II фаланга} = 221 \cdot \text{УСГ} + 135 \cdot \text{УФД} + 89,1 \cdot \text{ШПУ} + 2 \cdot \text{УПСФО} - 3 \cdot \text{УПСФГ} - 176;$$

$$\text{III фаланга} = 227 \cdot \text{УСГ} + 140 \cdot \text{УФД} + 100 \cdot \text{ШПУ} + 2 \cdot \text{УПСФО} - 3 \cdot \text{УПСФГ} - 182;$$

$$\text{IV фаланга} = 208 \cdot \text{УСГ} + 143 \cdot \text{УФД} + 111 \cdot \text{ШПУ} + 2 \cdot \text{УПСФО} - 3 \cdot \text{УПСФГ} - 175;$$

$$\text{V фаланга} = 211 \cdot \text{УСГ} + 156 \cdot \text{УФД} + 116 \cdot \text{ШПУ} + 2 \cdot \text{УПСФО} - 3 \cdot \text{УПСФГ} - 190.$$

Как для женских, так и для мужских фаланг мощность дискриминационных функций для остеометрических указателей оказалась невелика.

Нами также был произведён дискриминантный анализ половой изменчивости средних фаланг по данным остеометрических измерений и значений остеометрических указателей. При анализе в качестве независимых переменных были использованы 16 остеометрических параметров, указанные выше, а в качестве группирующей переменной – половая принадлежность фаланг. Было обнаружено, что достоверное с уровнем значимости $p < 0,05$ классифицирование возможно только для параметров II фаланги. Для остальных фаланг (III–V) значимость значений остеометрических параметров не достигала уровня, необходимого для статистически значимой дискриминации. Из всех остеометрических параметров только ШДП имела диагностическое значение с λ Уилкса, равной 0,721 при уровне значимости ($F = 18,9$, $p < 0,00007$). Уравнение классификации для диагностики половой принадлежности II фаланги имеет следующий вид:

для мужских фаланг:

$$M (\text{male}) = 24 \cdot \text{ШДП} - 100;$$

для женских фаланг:

$$F (\text{female}) = 22 \cdot \text{ШДП} - 83.$$

При этом количество верно классифицированных женских фаланг составило 52,6%, мужских 87,5%. Общее число верно классифицированных фаланг составило 74,5%, что характеризует относительно низкую мощность дискриминационной функции.

Было установлено также, что значимые для дискриминационного анализа переменные остеометрические указатели имеют средние фаланги II луча. При анализе половой изменчивости остеометрических указателей средних фаланг II пальца на первом этапе дискриминантного анализа в число 2-х значимых переменных с уровнем зна-

чимости $p < 0,013$ и выше попали следующие переменные: УПСФО > УСО, которые перечислены по мере убывания значения λ Уилкса и уровня значимости. Уравнение классификации для диагностики половой принадлежности II фаланги имеет следующий вид:

для мужских фаланг:

$$M (\text{male}) = 390 \cdot \text{УСО} + 1,1 \cdot \text{УПСФО} - 205;$$

для женских фаланг:

$$F (\text{female}) = 373 \cdot \text{УСО} + \text{УПСФО} - 186.$$

При этом количество верно классифицированных женских фаланг составило 42,1%, мужских 84,4%. Общее число верно классифицированных фаланг составило 68,6%, что характеризует относительно низкую мощность дискриминационной функции. Таким образом, для диагностики половой принадлежности средних фаланг наиболее значимыми следует признать остеометрический параметр проксимальной ширины их диафиза и указатель условной площади суставной фасетки основания. Мощность дискриминационных функций классификации для фаланг лиц мужского пола намного превышает аналогичные для лиц женского пола.

Морфогенез скелета конечностей детерминирован однотипными генетическими механизмами с известной гормональной модуляцией. Главными центрами организации количественных закономерностей как билатеральной (в пределах одного организма) так и радиальной (в пределах одной кисти) изменчивости являются её второй и четвёртый лучи [4, 6–7, 15]. Уровень стероидных половых гормонов, большей частью тестостерона, в пренатальном периоде онтогенеза позвоночных животных модулирует генетически детерминированный рост второго и четвёртого лучей аутоподия кисти. Этим механизмом определяется их постнатальная соотносительная длина и анатомическая форма аутоподия в целом [11–14]. Из общих генетических и гормо-

нальных механизмов, детерминирующих развитие дистальных элементов скелета конечностей, следует, что центры радиальной (лучевой) изменчивости и признаки полового диморфизма костных элементов аутоподия сосредоточены на двух морфогенетически значимых лучах – втором и четвёртом, рост и развитие которых определяют его дефинитивную архитектуру. Наши результаты, таким образом, полностью согласуются с этими неоднократно доказанными данными. Большая стабильность формы и размеров женских средних фаланг проявляется по данным дискриминантного анализа в меньшем числе остеометрических параметров и указателей, вовлечённых в установление пальцевых (лучевых) различий между ними. С учётом большей морфогенетической стабильности развития средних фаланг в онтогенезе по сравнению с дистальными и проксимальными фалангами наши данные доказывают их меньшую функционально и экологически обусловленную изменчивость у лиц женского пола.

Проведённый дискриминантный анализ пальцевой и половой изменчивости остеометрических параметров и остеометрических указателей средних фаланг стопы человека не только доказывает известные закономерности, но и предоставляет возможность их использования для диагностики принадлежности отдельных фаланг к определённым пальцам (лучам) стопы. Число, состав и мощность дискриминационных функций разных показателей различаются и зависят от пола. Для определения пальцевой (лучевой) принадлежности наибольшее классификационное значение для мужских средних фаланг стопы имеют параметры и указатели эпифизов, для женских – диафиза. Для диагностики половой принадлежности аналогичное классификационное значение имеют проксимальная ширина диафиза и указатель суставной фасетки основания второй и четвертой фаланг. Разработанные в настоящем исследовании указатель условной площади суставных фасеток средних фаланг и дискриминантные уравнения классификации могут успешно использоваться в практике антропологической и судебно-медицинской диагностики пола по костным элементам дистальных отделов конечностей.

Заключение

Таким образом, дискриминантный анализ остеометрических параметров и остеометрических указателей костных элементов дистального отдела стопы позволяет достаточно эффективно исследовать закономерности их анатомической изменчивости

и получить критерии её эффективной диагностики. Результаты исследования доказывают необходимость направленного поиска половых различий в анатомической форме и размерах дистальных сегментов конечностей позвоночных животных и человека на лучах, определяющих их общую архитектуру в соответствии с известными молекулярно-генетическими и гормональными механизмами.

Список литературы

1. Алексеев В.П. Остеометрия. Методика антропологических исследований. – М.: Наука, 1966. – 252 с.
2. Байрошевская М.В., Сафиуллина А.Ф., Хайруллин Р.М. Частота типов пяточной кости по модифицированной классификации форм таранных суставных поверхностей // Морфологические ведомости. – 2014. – № 1. – С. 26–32.
3. Мельников А.А., Никифоров Р.В., Хайруллин Р.М., Хайруллин Ф.Р. Остеометрические параметры средних фаланг стопы человека и их половые различия // Морфологические ведомости. – 2014. – № 1. – С. 70–78.
4. Фомина А.В., Хайруллин Р.М., Зеркалова Ю.Ф. Анатомо-морфометрическая характеристика дистальных отделов конечностей лабораторных мышей как экспериментальной модели для исследования 2d:4d пальцевого индекса человека // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12 (часть 2). – С. 381–385.
5. Хайруллин Р.М., Мельников А.А., Хайруллин Ф.Р., Никифоров Р.В. Остеометрические индексы средних фаланг стопы человека и их половые различия // Морфологические ведомости. – 2014. – № 3.
6. Хайруллин Р.М., Филиппова Е.Н., Бутов А.А., Кастирина А.В., Хайруллин Ф.Р., Зеркалова Ю.Ф. Линейные зависимости значений пальцевого (2D:4D) индекса лиц мужского пола // Вестник МГУ. – Серия XXIII Антропология. – 2011. – № 2. – С. 16–24.
7. Хайруллин Р.М., Фомина А.В., Айнуллова Н.К. Вариативность 2D:4D пальцевого индекса у диких и лабораторных животных // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6. – Часть 3. – С. 611–615.
8. Adalian P., Boutin-Forzano S., Piercecchi-Marti M.-D et al. Estimation du sexe foetal à partir de l'iliacum // Bull. et Mém. de la Société d'Anthropologie de Paris n.s. – 2001. – Vol. 13, Nom. 1–2. – P. 61–73.
9. Ahmad R., Ahmad I., Kaukab N. Weight of calcaneum and talus for determination of sex // Professional Med. J. – 2006. – Vol. 13. – Issue 1. – P. 17–22.
10. Ahmed R., Rizvi S. & Rehman A. Weight of calcaneum in adult Pakistani Population // The Professional. – 1997. – Vol. 4. – Issue 4. – P. 353–355.
11. Khayrullin R. Segmental 2:4 digit ratio. Unilateral, bilateral and hand-type differences in men / HOMO // Journal of Comparative Human Biology. – 2011. – Vol. 62. – Issue 6. – P. 478–486.
12. Khayrullin R.M., Fomina A.V., Sulaymanova R.T., Aynullova N.K. Effect of prenatal androgenization at the finger length and 2D:4D digit ratio of laboratory mice // Revista Argentina De Anatomía Clínica. – 2013. – Vol. 5. – Núm. 2. – P. 124.
13. Khayrullin R.M., Ermolenko A.S., Filippova E.N., Iryuchkin E.A., Krasnov I.A. The variability of osteometric parameters of tubular bones of the human hand in depending from the morphological type // Revista Argentina De Anatomía Clínica. – 2013. – Vol. 5. – Núm. 2. – P. 123–124.
14. Zakany J., Duboule D. The role of Hox genes during vertebrate limb development // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2007. – Vol. 17. – № 4. – P. 359–366.

15. Zheng Z. and Cohn M.J. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 27. – Issue 108(39). – P. 16289–16294.

References

1. Alekseev V.P. Osteometriya. Metodika antropologicheskikh issledovaniy (Ru). Moscow: Nauka, 1966. 252 p.

2. Bayroshevskaya M.V., Safiullina A.F., Khayrullin R.M. Chastota tipov pyatochnoy kosti po modifitsirovannoy klasifikatsii form tarannykh sustavnykh poverkhnostey. Morfologicheskie vedomosti – Morphological Newsletter (Ru) 2014; 1: 26–32.

3. Mel'nikov A.A., Nikiforov R.V., Khayrullin R.M., Khayrullin F.R. Osteometricheskie parametry srednikh falang stopy cheloveka i ikh polovye razlichiya. Morfologicheskie vedomosti – Morphological Newsletter (Ru) 2014; 1: 70–78.

4. Fomina A.V., Khayrullin R.M., Zerkalova Yu.F. Anatomico-morfometricheskaya kharakteristika distal'nykh otdelov konechnostey laboratornykh myshey kak eksperimental'noy modeli dlya issledovaniya 2d:4d pal'tseвого индекса человека. Fundamental'nye issledovaniya (Ru) 2012; 12(2): 381–385.

5. Khayrullin R.M., Mel'nikov A.A., Khayrullin F.R., Nikiforov R.V. Osteometricheskie indeksy srednikh falang stopy cheloveka i ikh polovye razlichiya. Morfologicheskie vedomosti – Morphological Newsletter (Ru) 2014; 3: 36–38.

6. Khayrullin R.M., Filippova E.N., Butov A.A., Kasterina A.V., Khayrullin F.R., Zerkalova Yu.F. Lineynye zavisimosti znacheniy pal'tseвого (2D:4D) индекса lits muzhskogo pola. Vestnik MGU Seriya XXIII Antropologiya (Ru) 2011; 2: 16–24.

7. Khayrullin R.M., Fomina A.V., Aynullova N.K. Variabel'nost' 2D:4D pal'tseвого индекса u dikikh i laboratornykh zhivotnykh. Fundamental'nye issledovaniya (Ru) 2013; 6(3): 611–615.

8. Adalian P., Boutin-Forzano S., Piercecchi-Marti M.-D. et al. Estimation du sexe foetal à partir de l'ilium. Bull. et Mém. de la Société d'Anthropologie de Paris n.s. 2001; 13(1–2): 61–73.

9. Ahmad R., Ahmad I., Kaukab N. Weight of calcaneum and talus for determination of sex. Professional Med. J. 2006; 13(1):17–22.

10. Ahmed R., Rizvi S&Rehman A. Weight of calcaneum in adult Pakistani Population. The Professional 1997; 4(4): 353–355.

11. Khayrullin R. Segmental 2:4 digit ratio. Unilateral, bilateral and hand-type differences in men. HOMO – Journal of Comparative Human Biology 2011; 62(6):478–486.

12. Khayrullin R.M., Fomina A.V., Sulaymanova R.T., Aynullova N.K. Effect of prenatal androgenization at the finger length and 2D:4D digit ratio of laboratory mice. Revista Argentina De Anatomía Clínica 2013; 5(2):124.

13. Khayrullin R.M., Ermolenko A.S., Filippova E.N., Iryuchkin E.A., Krasnov I.A. The variability of osteometric parameters of tubular bones of the human hand in depending from the morphological type. Revista Argentina De Anatomía Clínica 2013; 5(2): 124–124.

14. Zakany J., Duboule D. The role of Hox genes during vertebrate limb development. Curr. Opin. Genet. Dev. 2007; 17(4): 359–366.

15. Zheng Z. and Cohn M.J. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2011; 27(108–39): 16289–16294.

Рецензенты:

Чарышкин А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Музурова Л.В., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 15.10.2014.

УДК 616.921.5:616-092

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ МОЛЕКУЛ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ТЯЖЕЛЫХ И ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ГРИППА У ДЕТЕЙ

Миронова Н.А., Миронов А.М.

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Чита, e-mail: detinf-chita@mail.ru

Представлены результаты исследования встречаемости генотипов полиморфного маркера гена эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn) и синтазы окиси азота (NOS3 C786T) у детей при гриппе. Установлено, что распространенность генотипов полиморфных молекул гена NOS3 C786T и EDN1 Lys198Asn у детей при сезонном гриппе, а также легком и среднетяжелом течении пандемического гриппа не отличается от здоровых. Генотип T/T полиморфизма гена NOS3 (C786T) и Asn-аллель гена EDN1 Lys198Asn ассоциированы с тяжелым течением гриппа A H1N1pdm09. Генотип C/T полиморфизма гена NOS3 (C786T) ассоциируется с более легким течением гриппа A H1N1pdm09 и может быть расценен как фактор защиты. Тяжелое течение пневмонии при гриппе A H1N1pdm09 ассоциировано с аллелем Asn гена EDN1 Lys198Asn и аллелем T гена NOS3 (C786T).

Ключевые слова: грипп, пневмония, NO-синтаза, эндотелин, полиморфизм, дети

GENETIC POLYMORPHISM OF MOLECULES CHARACTERIZED BY ENDOTHELIAL DYSFUNCTION FORMATION SEVERE AND COMPLICATED FORMS OF INFLUENZA IN CHILDREN

Miromanova N.A., Miromanov A.M.

Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: detinf-chita@mail.ru

Results of research of occurrence of genotypes of a polymorphic marker of a gene endothelin-1 (EDN1 Lys198Asn) and NO-synthase (NOS3 C786T) at children are presented of influenza. It is established, that prevalence of genotypes of polymorphic molecules of gene NOS3 C786T and EDN1 Lys198Asn at children at a seasonal influenza, and also a lung and midcriticall a current of a pandemic influenza does not differ from the healthy. Genotype T/T of polymorphism of gene NOS3 (C786T) and an Asn-allele of gene EDN1 Lys198Asn associates with a serious current of a influenza A H1N1pdm09. Genotype C/T of polymorphism of gene NOS3 (C786T) associates with easier current of influenza A H1N1pdm09 and can be regarded as the protection factor. A serious current of a pneumonia at influenza A H1N1pdm09 associates with allele Asn gene EDN1 Lys198Asn and allele T gene NOS3 (C786T).

Keywords: influenza, pneumonia, NO-synthase, endothelin, polymorphism, children

Одними из хорошо изученных маркеров, характеризующих дисфункцию эндотелия, являются оксид азота и эндотелин. В норме уровень эндотелина чрезвычайно низкий, однако под воздействием различных факторов (гипоксия, ишемия, стресс) стимулируется его синтез. Известно, что эндотелин оказывает мощное вазоконстрикторное действие, может способствовать внутрисосудистому свертыванию крови [3]. Регуляторное действие оксида азота (NO) в организме обеспечивается его генерацией из L-аргинина, катализируемой изоформами NO-синтаз (NOS) [10]. Показано, что физиологические концентрации NO играют важную роль в регуляции функций иммунной системы, эндотелия сосудов, нейротрансмиссии, поддержании гемостаза. В то же время недостаток, как и избыток NO может вызывать ряд патологических состояний (тромбообразование, ишемию органов, дисбаланс регуляторных систем) [9]. Представляется вероятным, что актив-

ность определенных изоформ NOS, являющихся продуктами экспрессии соответствующих генов (NOS1-3), может обеспечивать различную концентрацию NO в организме и таким образом определять его функцию как физиологического регулятора либо как токсического агента. Так, в ряде работ продемонстрировано уменьшение концентрации NO в кровеносном русле у носителей полиморфного участка 786C гена eNOS [11]. Кроме того, и изменение концентрации эндотелина у пациентов с мутациями в соответствующем гене может стать значимым в развитии и усугублении дисфункции эндотелия. К настоящему времени роль дисфункции эндотелия продемонстрирована в патогенезе гриппа A H1N1pdm09 у взрослого контингента населения, в том числе и в случае формирования вторичной вирусно-бактериальной пневмонии с развитием синдрома острого повреждения легких [4, 5]. Имеются единичные работы и по изучению генетического полиморфиз-

ма молекул, характеризующих дисфункцию эндотелия при пневмонии у взрослых в сезон эпидемиологического неблагополучия по гриппу 2009–2010 гг. [2, 6]. Однако подобные исследования не затронули детского населения. В связи с чем представляется актуальным поиск генетических критериев, характеризующих дисфункцию эндотелия при гриппе у детей с целью прогнозирования тяжести течения инфекции и формирования осложнений.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости генотипов полиморфного маркера гена эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn) и синтазы окиси азота (NOS3 C786T) у детей с неосложненным гриппом и при осложненном его течении пневмонией.

Материалы и методы исследования

В исследование включен 201 ребенок с гриппом А H1N1pdm09, рандомизированный в две группы: первую группу составили 114 детей с неосложненным гриппом. Для определения тяжести течения гриппа А H1N1pdm09 пользовались общепринятой классификацией гриппа [7]. Группу сравнения для

этой группы составили 27 детей с сезонным гриппом А H3N2 в постэпидемический период. 87 детей с развившейся внебольничной вторичной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне пандемического гриппа объединены во вторую группу. Диагноз внебольничной пневмонии устанавливался на основании достоверных критериев, предложенных А.Г. Чучалиным и соавт. [1]. В качестве критериев тяжести внебольничной пневмонии у детей использовали модифицированную шкалу тяжелых внебольничных пневмоний у взрослых (2007) [8]. Группу сравнения для второй клинической группы составили 50 детей с внебольничной пневмонией в постэпидемический по гриппу период. Дети с атипичной этиологией внебольничной пневмонии (микоплазменная, хламидийная) из данной группы исключались.

Диагноз гриппа А H1N1pdm09 устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и верифицировался путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА) в парных сыворотках с нарастанием титра антител. Сезонный грипп устанавливался на основании идентификации РНК вируса гриппа А H3N2 в назофарингеальных мазках.

Распределение исследуемых по группам, полу и возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по группам, полу и возрасту

Группы обследуемых	n	Возраст, мес. (M ± m)	Пол (абс.ч./%)	
			Мальчики	Девочки
I клиническая группа	114		63 (72,4%)	51 (27,6%)
Грипп А H1N1pdm09 легкой степени тяжести	40	38,5 ± 8,7	27 (67,5%)	13 (32,5%)
Грипп А H1N1pdm09 средней степени тяжести	56	56,5 ± 8,7	29 (51,8%)	27 (48,2%)
Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени тяжести	18	59,3 ± 8,2	7 (38,9%)	11 (61,1%)
Группа сравнения (сезонный грипп)	27	45,6 ± 5,5	12 (44,5%)	15 (55,5%)
II клиническая группа	87		53 (60,9%)	34 (39,1%)
Нетяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09	67	19,98 ± 1,6	43 (64,2%)	24 (35,8%)
Тяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09	20	21,35 ± 4,8	10 (50%)	10 (50%)
Группа сравнения (внебольничная пневмония), из них:	50			
– пневмония нетяжелая	35	21,6 ± 3,1	21 (60%)	14 (40%)
– пневмония тяжелая	15	19,73 ± 3,6	9 (60%)	6 (40%)

В качестве контрольной группы для оценки распределения генотипов исследуемых полиморфизмов в популяции обследовано 200 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбрана точка мутации эндотелина-1 (EDN1) в позиции 198 (Lys > Asn) и эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3) в позиции 786 (C > T). Амплификацию проводили в термоцикле (модель Ре «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы праймеров НПФ «Литех»-

«SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия, проходящем в ультрафиолетовом свете.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью программы «BIOSSTAT». При сравнении частот и групп по качественному бинарному признаку пользовались критерием χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения частот аллельных вариантов генов применялся закон Харди – Вайнберга. С целью оценки ассоциаций аллелей с генотипом рассчитывали относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ).

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение распространенности генотипов полиморфного локуса C786T гена NOS3 и Lys198Asn гена EDN1 в группе больных с различным течением гриппа

и контрольной группе соответствовало ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга.

По данным распределения распространенности генотипов гена NOS3 C786T у больных с различным течением гриппа получены достоверные различия с группой здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 2

Распределение генотипов и частоты аллельных вариантов NOS3 (C786T) среди больных с гриппом

Группа	Генотип, %			Аллель, p	
	C/C	C/T	T/T	C	T
Контроль, $n = 200$	106 (53 %)	92 (46 %)	2 (1 %)	0,76	0,24
Сезонный грипп, $n = 27$	10 (37 %)	16 (59 %)	1 (4 %)	0,67	0,33
Грипп A H1N1pdm09 легкой степени, $n = 40$	15 (37,5 %)	24 (60 %)	1 (2,5 %)	0,67	0,33
Грипп A H1N1pdm09 средней степени, $n = 56$	20 (36 %)	35 (62 %)	1 (2 %)	0,67	0,33
Грипп A H1N1pdm09 тяжелой степени, $n = 18$	11 (61 %)*/**	4 (22 %)*/**	3 (17 %)*/**	0,72	0,28
Нетяжелая пневмония как осложнение гриппа A H1N1pdm09, $n = 67$	32 (48 %)*	31 (46 %)	4 (6 %)*	0,7	0,3
Тяжелая пневмония как осложнение гриппа A H1N1pdm09, $n = 20$	10 (50 %)*/**	6 (30 %)*/**	4 (20 %)*/**	0,6*//**	0,4*//**
Нетяжелая пневмония группы сравнения, $n = 35$	21 (60 %)	14 (40 %)	–	0,8	0,2
Тяжелая пневмония группы сравнения, $n = 15$	9 (60 %)	5 (33,3 %)	1 (6,7 %)	0,77	0,23

Примечания: * – статистическая значимость различий с контролем; ** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения.

При этом отмечено, что данные различия затрагивают группу пациентов с тяжелым течением гриппа A H1N1pdm09 и в случае развития пневмонии, ассоциированной с этим вирусом. Так, частота генотипа C/C, C/T и T/T у больных с гриппом A H3N2, а также у детей с легким и среднетяжелым течением пандемического гриппа не отличалась от группы контроля (соответственно $p = 0,184$, $p = 0,17$, $p = 0,071$). Кроме того, у детей с легким и среднетяжелым проявлением инфекции гриппа A H1N1pdm09 частота выявляемой распространенности различных генотипов полиморфного варианта гена NOS3 была сопоставима с таковой у пациентов при сезонном гриппе ($p = 0,96$, $p = 0,853$). Тяжелое течение гриппа A H1N1pdm09 сопровождалось достоверно частым обнаружением генотипа C/C и генотипа T/T полиморфного локуса C786T гена NOS3 не только в сравнении с группой здоровых лиц, но и больных с сезонным гриппом ($p = 0,0001$), а также пациентов с легким и среднетяжелым течением

пандемического гриппа ($p = 0,003$). Частота генотипов C/C и T/T отличалась от группы контроля только у больных с пневмонией в сезон циркуляции вируса гриппа A H1N1pdm09 как при тяжелом, так и нетяжелом ее течении ($p = 0,05$, $p = 0,0001$ соответственно). Частота генотипа C/T отличалась от здоровых лиц только при тяжелом течении пневмонии при гриппе A H1N1pdm09 ($p = 0,0001$). Тяжелая пневмония у детей в период циркуляции гриппа характеризовалась достоверно частым обнаружением генотипа T/T в сравнении не только с группой контроля, но и группой сравнения ($p = 0,0001$). В то же время статистически значимые различия распределения генотипов NOS3 (C786T) при различном течении пневмонии при гриппе нами не выявлены. Частота генотипа C/T отличалась от здоровых лиц только при тяжелом течении пневмонии при гриппе A H1N1pdm09 ($p = 0,0001$). Тяжелая пневмония у детей в период циркуляции гриппа характеризовалась достоверно частым обнаружением

генотипа Т/Т в сравнении не только с группой контроля, но и группой сравнения ($p = 0,0001$). В то же время статистически значимые различия распределения генотипов NOS3 (C786T) при различном течении пневмонии при гриппе нами не выявлены.

При сравнении частоты аллельных вариантов гена NOS3 C786T в группе обследуемых как с пандемическим гриппом, так и сезонным статистически значимая разница от группы контроля не выявлена, а в случае развития пневмонии данные отличия касались только тяжелого течения пневмонии при гриппе ($p = 0,003$) (табл. 2). Расчет относительного риска выявил по-

ложительную ассоциацию аллеля Т гена NOS3 полиморфизма C786T с тяжелым течением пневмонии при гриппе (ОР = 1,5, ДИ [-1,0; 3,21]). Генотип Т/Т полиморфизма гена NOS3 (C786T) ассоциирован с развитием тяжелого гриппа (ОР 1,16 при доверительном интервале – ДИ от -1,11 до 1,9), а генотип С/Т при легком и среднетяжелом его течении проявляет себя как протективный фактор (соответственно, ОР 0,97, ДИ [-1,41; 1,27]; ОР 0,99, ДИ [-1,27; 1,23]).

Распределение генотипов EDN1 Lys198Asn и частоты его аллельных вариантов у здоровых лиц и у пациентов с различным течением гриппа представлено в табл. 3.

Таблица 3

Распределение генотипов и частоты аллельных вариантов EDN1 (Lys198Asn) среди больных с гриппом

Группа	Генотип, %			Аллель, p	
	Lys/Lys	Lys/Asn	Asn/Asn	Lys	Asn
Контроль, $n = 200$	156 (78 %)	42 (21 %)	2 (1 %)	0,89	0,11
Сезонный грипп, $n = 27$	21 (78 %)	6 (22 %)	–	0,89	0,11
Грипп А H1N1pdm09 легкой степени, $n = 40$	26 (65 %)	14 (35 %)	–	0,83	0,17
Грипп А H1N1pdm09 средней степени, $n = 56$	38 (68 %)	18 (32 %)	–	0,84	0,16
Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени, $n = 18$	6 (33 %)*/**	10 (56 %)*/**	2 (11 %)*/**	0,61*/**	0,39*/**
Нетяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09, $n = 67$	29 (43 %)*	37 (55 %)*	1 (2 %)*	0,7*	0,3*
Тяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09, $n = 20$	7 (35 %)*/**	10 (50 %)*/**	3 (15 %)*/**	0,6*/**	0,4*/**
Нетяжелая пневмония группы сравнения, $n = 35$	22 (62,9 %)	13 (37,1 %)	–	0,81	0,19
Тяжелая пневмония группы сравнения, $n = 15$	10 (66,6 %)	4 (26,7 %)	1 (6,7 %)	0,8	0,2

Пр и м е ч а н и я : * – статистическая значимость различий с контролем, ** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения.

Распространенность генотипов Lys/Lys и Lys/Asn оказалась одинаково частой у здоровых детей и у больных с сезонным гриппом ($p = 0,866$), а также у пациентов с легким ($p = 0,139$) и среднетяжелым течением гриппа А H1N1pdm09 ($p = 0,176$). В то же время генотип Lys/Asn EDN1 в 1,4 раза чаще регистрировался у пациентов с тяжелым течением пандемического гриппа по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,0001$) и в 2,2 раза чаще, чем у пациентов с сезонным гриппом ($p = 0,007$). Кроме того, у детей при тяжелом течении гриппа А H1N1pdm09 распространенность генотипа Asn/Asn полиморфного локуса EDN1 Lys198Asn оказалась повышенной относи-

тельно группы контроля ($p = 0,0001$). Среди пациентов других исследуемых групп данный генотип нами не обнаруживался. Распределение генотипов Lys/Lys, Lys/Asn и Asn/Asn оказалось одинаково частым у здоровых детей и у больных с нетяжелым и тяжелым течением внебольничной пневмонии, этиологически не связанной с вирусом гриппа (соответственно $p = 0,102$, $p = 0,161$). Кроме того, частота выявления этих генотипов не отличалась и у пациентов с различной тяжестью течения внебольничной пневмонии вне эпидемического сезона по гриппу ($p = 0,26$). В то же время у детей при тяжелой пневмонии, обусловленной пандемическим вирусом гриппа,

частота регистрации исследуемых генотипов отличалась не только от группы здоровых лиц, но и от пациентов группы сравнения ($p = 0,022$) и детей с нетяжелым течением пневмонии в сезон циркуляции гриппа A H1N1pdm09 ($p = 0,04$). У пациентов при тяжелом течении пневмонии при гриппе относительно детей группы сравнения с тяжелым течением пневмонии генотип Asn/Asn обнаруживался чаще в 2,2 раза, а генотип Lys/Asn – чаще в 1,9 раза.

Сравнивая частоту аллельных вариантов гена EDN1 Lys198Asn, выявили, что при тяжелом течении пандемического гриппа аллель Asn встречается с частотой 0,61, что достоверно реже, чем у здоровых индивидуумов и пациентов с легким и среднетяжелым течением гриппа A H1N1pdm09, а также у детей при сезонном гриппе (табл. 3). Обнаружение аномальной Asn-аллели чаще наблюдалось у детей с тяжелым течением гриппозной инфекции в сравнении как с группой контроля, так и пациентами остальных исследуемых групп ($p = 0,0001$). А расчет относительного риска выявил положительную ассоциацию данного аллеля с тяжелым течением пандемического гриппа ($OR = 3,38$, ДИ [1,97; 4,65]). В случае развития пневмонии при пандемическом гриппе отмечалось более редкое обнаружение аллели Lys ($p = 0,0001$). Соответственно, мутантная аллель Asn у детей при гриппе, осложненном пневмонией, выявлялась чаще в сопоставлении со здоровыми индивидуумами и пациентами группы сравнения (соответственно $p = 0,0001$, $p = 0,002$). Достоверных отличий распространенности аллели Asn у детей с различной тяжестью течения пневмонии при гриппе нами не выявлено ($p = 0,182$). Расчет относительного риска выявил положительную ассоциацию данного аллеля с тяжелым течением пневмонии при гриппе A H1N1pdm09 ($OR = 1,37$, ДИ [-0,39; 2,12]). Тогда как аллель Lys при тяжелом течении пневмонии у детей с гриппом оказывала протективное действие ($OR = 0,72$, ДИ [-2,12; 0,39]).

Таким образом, определение полиморфизма генов молекул, характеризующих дисфункцию эндотелия, дает возможность осуществлять индивидуальный прогноз тяжести и характера течения пандемического гриппа и позволяет тем самым расширить перечень хорошо известных предикторов тяжести его течения в детском возрасте и повысить вероятность прогноза.

Список литературы

1. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / А.Г. Чучалин и др. – М.: Оригинал-макет, 2011. – 64 с.
2. Генетический анализ вируса гриппа A H1N1 «пандемический» в условиях эпидемии / Кострюкова Е.С. и др. // Терапевтический архив. – 2012. – № 3. – С. 48–54.

3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.

4. Повреждение эндотелия у больных пневмонией во время пандемии гриппа A H1N1 и возможность его коррекции [Электронный ресурс] / В.В. Горбунов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 104–111. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (дата обращения: 2 авг. 2011).

5. Ратникова Л.И. Гемодинамические нарушения у больных гриппом и роль оксида азота в их развитии / Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова // Инфекционные болезни. – 2012. – № 4. – С. 27–30.

6. Романова Е.Н. Генетический полиморфизм TNF- α , IL-10, eNOS у больных гриппом A/H1N1, осложненным пневмонией / Е.Н. Романова, А.В. Говорин // Терапевтический архив. – 2013. – № 3. – С. 58–62.

7. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных инфекций у детей. – М., 2001. – 16 с.

8. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America / Bradley J.S. et al. // Clin. Infect. Dis. – Advance Access published August 30, 2011. – P. 1–5.

9. Bachmann S., Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function / S. Bachmann, P. Mundel // Am. J. Kidney Dis. – 1994. – Vol. 24. – P. 112–129.

10. Sobrier F. Nitric oxide synthase genes among many others // Hypertension. – 1999. – Vol. 33. – P. 924–926.

11. Marco K.C. Determination of the effect of eNOS gene polymorphisms (T-786C and Glu298Asp) on nitric oxide levels in a methylmercury-exposed population / K.C. Marco, G.U. Braga, F. Barbosa // Journal of Toxicology and Environmental Health-part A-current Issues. – 2011. – Vol. 74 (20). – P. 1323–1333.

References

1. Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention. Chuchalin A.G. *Moscow: Camera-ready*, 2011. 64 p.

2. Kostriukova E.S., Zakharzhevskaya N.B., Kostin P.A., Ilina E.N., Larin A.K., Gribanov O.G., Selezneva O.V., Prikhodko E.A., Akopian T.A., Genozov E.V., Lazarev V.N., Levitsky S.A., Kondrashov I.G., Alekseev D.G., Bazaleev N.A., Klimov E.A., Esaulova M.R., Yushchuk N.D., Gabby V.M., Syarhehenka V.I. *Therapeutic Archives*, 2012, no. 3, pp. 48–54.

3. Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in health and disease. *Chita: Express Publishing*, 2010. 832 p.

4. Gorbunov V.V., Lukyanov S.A., Govorin A.V., Romanova E.N., Gergesova E.E., Gorbunova T.V. [electronic resource]. *Transbaikalia Medical Gazette*, 2011, no. 2, pp. 104–111. – Mode of access: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (date accessed: Aug.2. 2011).

5. Ratnikova L.I., Kartopolova E.V. *Infectious Diseases*, 2012, no. 4, pp. 27–30.

6. Romanova E.N., Govorin A.V. *Therapeutic Archives*, 2013, no. 3, pp. 58–62.

7. Diagnosis, treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in children. Uchaikin V.F. *Moscow*, 2001. 16 p.

8. Bradley J.S. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, pp. 1–5.

9. Bachmann S., Mundel P. *American Journal of Kidney Diseases*, 1994, no. 24, pp. 112–129.

10. Sobrier F. *Hypertension*, 1999, no. 33, pp. 924–926.

11. Marco K.C., Braga G.U., Barbosa F. *Journal of Toxicology and Environmental Health-part A-current Issues*, 2011, no. 74 (20), pp. 1323–1333.

Рецензенты:

Шаповалов К.Г., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита;

Малежик Л.П., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита.

Работа поступила в редакцию 15.10.2014.

УДК 612.014.4:612.017.2

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА ЮНОШЕЙ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО АНТРОПОТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Москаленко О.Л., Пуликов А.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»,
Красноярск, e-mail: gre-ll@mail.ru; Pulik_off@mail.ru

Оценка функциональных и антропометрических показателей 419 юношей в условиях антропогенного загрязнения г. Красноярска и г. Железногорска показала, что процесс адаптации юношей к антропогенным воздействиям характеризуется выраженной динамичностью и во многом детерминирован экологическими условиями. Он имеет длительный период действия и характеризуется общими и специфическими закономерностями. У красноярцев удовлетворительная адаптация организма определяется в 67,80%, напряжение механизмов адаптации 32,20%, неудовлетворительная адаптация и срыв адаптации не выявлены. У железнгорцев определяется неудовлетворительная адаптация в 3,64%, напряжение механизмов адаптации в 88,18%, удовлетворительная адаптация в 8,18%. Уровень резерва сердечно-сосудистой системы у юношей-красноярцев всех типов телосложения относится к среднему, а у железнгорцев самый низкий у гинекормфного, андроморфного и пикнического типов телосложения.

Ключевые слова: адаптация, юноши, конституция, половой диморфизм, техногенное загрязнение

FEATURES ADAPTATION OF ORGANISMS YOUTHS IN THE URBAN ANTROPOTEHNOGENNOGO POLLUTION

Moskalenko O.L., Pulikov A.S.

Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North», Krasnoyarsk, e-mail: gre-ll@mail.ru; Pulik_off@mail.ru

Assessment of functional and anthropometric indices 419 youths under antropotehnogennogo contamination and Krasnoyarsk Zheleznogorsk showed that the process of adaptation to the boys antropotehnogennym effects characterized by severe dynamic and largely deterministic environmental conditions. It has a longer duration of action, and is characterized by general and specific laws. In Krasnoyarsk satisfactory adaptation of the organism is determined to 67,80%, the stress adaptation mechanisms of 32,20%, poor adaptation and failure of adaptation is not revealed. Do zheleznogortsev determined unsatisfactory adaptation to 3,64%, the stress adaptation mechanisms in 88,18%, a satisfactory adaptation to 8.18%. Reserve level of the cardiovascular system in young men Krasnoyarsk all body types refers to the average, while the lowest in zheleznogortsev ginekomorfno, andromorfno and endomorph body types.

Keywords: adaptation, the young man, the constitution, sexual dimorphism, industrial pollution

Среди приоритетных факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека, выделяют климатогеографические, социально-экономические факторы и техногенное загрязнение окружающей среды. Социальный стресс, психологическое напряжение, обусловленные ускорением темпа жизни и социальных перемен, приводят к напряжению и срыву адаптационных механизмов и процессов [4, 9, 8].

Изучение последствий техногенного накопления тяжелых металлов и антропогенного загрязнения природной среды в настоящее время приобрело исключительное значение для здоровья и безопасности населения [12].

При этом антропогенные факторы зачастую оказывают негативные воздействия на человека, приводят к снижению адаптационных возможностей организма и являются прогностически неблагоприятным признаком и одной из ве-

дущих причин возникновения и развития заболеваний [13].

Имеются данные, что наличие загрязнения воздуха урбоэкосистем повышает вероятность формирования астенического типа телосложения, снижает скорость роста и развития организма, ухудшает функциональное состояние кардио-респираторной системы [11, 5, 1, 10]. Одновременно показано, что среди городского населения отмечается рост числа лиц с избыточным весом [2]. Наряду с переизбытком и низкой физической активностью одной из причин является необходимость создания энергетических запасов, чтобы противостоять резкому дисбалансу средовых воздействий [3].

Снижение адаптационных возможностей выявляется задолго до того, как обнаруживаются первые признаки болезни. Этот переход происходит постепенно. В таком случае хорошим примером может быть изучение длительного воздействия на организм

городского техногенного загрязнения. При этом уровень физического развития, функциональной и физической подготовленности организма к выполнению физических нагрузок, способность к мобилизации адаптационных резервов организма, обеспечивающих его приспособление к воздействию различных факторов среды обитания [7] являются основными показателями, определяющими степень адаптации организма к условиям окружающей среды и, следовательно, физическое здоровье человека.

Цель исследования – оценка типов телосложения и адаптационных возможностей юношей в условиях городского техногенного загрязнения.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 419 практически здоровых студентов юношеского возраста, которые согласно схеме возрастной периодизации онтогенеза человека относятся к юношескому возрасту (17–21 год).

Обследованные были разделены на 2 группы: 295 юношей, родившихся и выросших в г. Красноярске, и 124 юноши, родившихся и выросших в г. Железногорске, относящемуся к санитарно-защитной зоне наблюдения ГХК. По перечню 100 самых загрязненных городов РФ с численностью населения 100 тыс. и более человек г. Красноярск занял третье место по комплексному индексу загрязнения атмосферы (ИЗА-5 – 23,8).

Экологическая обстановка г. Железногорска по данным городской СЭС за последние 20 лет вполне благополучная. Из техногенных загрязняющих факторов были только радиоактивные загрязнения существовавших атомных реакторов, последний из которых был остановлен в мае 2009 г.

Антропометрические и функциональные измерения проводились согласно методическим указаниям для аналогичных исследований [6, 14].

Оценку индивидуального здоровья обследуемых определяли методом расчета адаптационного потенциала (АП) и резерва системы кровообращения (Р.М. Баевский, 1987; Г.Л. Апанасенко, 2000).

Полученные результаты исследований вносились в индивидуальные протоколы и в электронную базу данных, которой получали абсолютные величины и расчетные коэффициенты и индексы. Параметрическую и непараметрическую статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistika v.6.0.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ антропометрических параметров и индексов юношей показал, что длина тела у юношей г. Красноярска варьирует от 163,0 до 200,0 см, при средней длине тела $180,24 \pm 0,54$ см. По индексу Рис-Айзенка, характеризующему пропорциональность и конституцию телосложения, юноши относятся к астеническому типу телосложения ($109,83 \pm 1,0$).

Показатель среднего значения массы тела у юношей г. Красноярска

$70,35 \pm 1,43$ кг при максимальном значении – 115,0 кг и минимальном – 48,2 кг. Индекс Кетле² (ИМТ) в пределах нормы, что свидетельствует об энергетической стабильности юношей и достаточной плотности тела, определяемой индексом Рорера, ($12,0 \pm 0,50$ кг/м³).

Более детальная характеристика физической конституции юношей г. Красноярска представлена в табл 1.

Оценка степени адаптации организма по выявленному адаптационному потенциалу (АП) показала, что удовлетворительная адаптация организма определяется у юношей г. Красноярска в 67,80%, напряжение механизмов адаптации 32,20%, неудовлетворительная адаптация и срыв адаптации не выявлены. Согласно распределению юношей по степени адаптации среди юношей с разным половым диморфизмом выявлено, что у лиц с умеренными (гинекоморфными) и легкими (мезоморфными) признаками строения противоположного пола удовлетворительная адаптация наблюдалась у 63,42 и 63,16% соответственно, а у андроморфов в 40,0%. Напряжение механизмов адаптации было наиболее частым у андроморфов (60,0%) по сравнению с юношами с гинекоморфным и мезоморфным типами телосложения 36,58 и 36,84%. Среди соматотипов удовлетворительная адаптация отмечалась среди астеников и нормостеников в равной степени (около 63%), и отсутствовала среди пикников. Напряжение механизмов адаптации отмечалось в равном числе (37%) у астеников и нормостеников и почти 100% среди пикников.

Индекс Робинсона (ИР) в общей когорте юношей равен 96,5 ед., свидетельствуя о среднем уровне резерва сердечно-сосудистой системы. Относительно уровня полового диморфизма ИР почти не отличался: гинекоморфный – 96,48 ед., мезоморфный – 96,05 ед., андроморфный – 96,46 ед. В то же время имелись различия по физической конституции, где ИР у пикников находился ближе к нижней границе нормы (106,5 ед.), постепенно снижаясь и от нормостеников (101,0 ед.) к астеникам (93 ед.), что позволило в условиях г. Красноярска выявить закономерность в улучшении функциональных резервов сердечно-сосудистой системы от пикников к астеникам.

У юношей г. Железногорска валовое антропометрическое исследование показало, что длина тела составляет $177,57 \pm 0,55$ см, масса тела – $73,69 \pm 1,38$ кг.

Индекс массы тела (Кетле²) свидетельствует об энергетической стабильности ($23,36 \pm 0,72$ кг/м²) при достаточной плотности тела (индекс Рорера – $13,08 \pm 0,59$ кг/м³).

Индекс L. Rees – H.J. Eisenk (1945) находился в пределах средних величин ($100,73 \pm 0,85$), что позволяет отнести обследуемых к нормостеническому типу телосложения, а по индексу полового ди-

морфизма – J. Tanner, 1968 – ($90,06 \pm 0,81$) – к мезоморфному типу.

Расширенная характеристика физической конституции юношей г. Железногорска представлена в табл. 2.

Таблица 1

Характеристика показателей разных соматотипов юношей г. Красноярск

№ п/п	Показатели	Астени- ческий (N = 178) M ± m	Нормосте- нический (N = 96) M ± m	Пикниче- ский (N = 21) M ± m	Достоверность сред- них сравниваемых величин
		60,34 %	32,54 %	7,12 %	
		1	2	3	
1	Длина тела, см	$180,14 \pm 0,57$	$179,90 \pm 0,52$	$182,71 \pm 0,44$	$p_{1,3} < 0,05; p_{2,3} < 0,05$
2	Масса тела, кг	$67,96 \pm 1,20$	$71,37 \pm 1,44$	$86,00 \pm 1,63$	$p_{1,3} < 0,05; p_{2,3} < 0,05$
3	Кетле ² (ИМТ), кг/м ²	$20,93 \pm 0,59$	$21,76 \pm 0,57$	$26,01 \pm 0,79$	$p_{1,3} < 0,05; p_{2,3} < 0,05$
	Избыточная масса тела	5,62 %	14,58 %	33,34 %	
	Ожирение	–	–	14,28 %	
	Хроническая энергетиче- ская недостаточность	8,43 %	2,08 %	–	
	Норма	85,95 %	83,34 %	52,38 %	
4	Индекс Рорера, кг/м ³	$11,64 \pm 0,48$	$12,11 \pm 0,39$	$14,12 \pm 0,64$	$p_{1,3} < 0,05; p_{2,3} < 0,05$
5	ИПД по Таннеру	$76,63 \pm 1,35$	$78,68 \pm 1,00$	$87,22 \pm 0,96$	$p_{1,3} < 0,05; p_{2,3} < 0,05$
	Гинекоморфный	68,54 %	65,62 %	28,58 %	
	Мезоморфный	28,09 %	30,21 %	47,62 %	
	Андроморфный	3,37 %	4,17 %	23,80 %	

П р и м е ч а н и е . M ± m^{1,2,3} – уровень статистической значимости (при p < 0,05).

Таблица 2

Характеристика показателей разных соматотипов юношей г. Железногорска

№ п/п	Показатели	Астенический (N = 36)	Нормостениче- ский (N = 49)	Пикнический (N = 39)	Достоверность средних сравниваемых величин
		29,03 %	39,52 %	31,45 %	
		M ± m	M ± m	M ± m	
		1	2	3	
1	Длина тела, см	$178,64 \pm 0,49$	$179,34 \pm 0,48$	$174,90 \pm 0,61$	$p_{1,2} < 0,05; p_{1,3} < 0,05;$ $p_{2,3} < 0,05$
2	Масса тела, кг	$68,45 \pm 0,98$	$72,43 \pm 1,26$	$80,27 \pm 1,51$	$p_{1,2} < 0,05; p_{1,3} < 0,05;$ $p_{2,3} < 0,05$
3	Кетле ² (ИМТ), кг/м ²	$21,43 \pm 0,46$	$22,43 \pm 0,52$	$26,22 \pm 0,79$	$p_{1,3} < 0,05; p_{2,3} < 0,05$
	Избыточная масса тела	8,33 %	20,41 %	35,90 %	
	Ожирение	–	–	15,38 %	
	Хроническая энергетиче- ская недостаточность	8,33 %	4,08 %	–	
	Норма	83,34 %	75,51 %	48,72 %	
4	Индекс Рорера, кг/м ³	$12,02 \pm 0,38$	$12,51 \pm 0,37$	$15,04 \pm 0,65$	$p_{1,3} < 0,05; p_{2,3} < 0,05$
5	ИПД по Таннеру	$90,25 \pm 0,68$	$89,43 \pm 0,90$	$90,71 \pm 0,78$	
	Гинекоморфный	8,33 %	22,45 %	17,95 %	
	Мезоморфный	55,56 %	42,85 %	43,60 %	
	Андроморфный	36,11 %	34,70 %	38,46 %	

П р и м е ч а н и е . M ± m^{1,2,3} – уровень статистической значимости (при p < 0,05).

В ходе исследования адаптационного потенциала выявлено, что у 88,18% юношей г. Железнодорожска регистрировалось напряжение механизмов адаптации, у 3,64% выявлена неудовлетворительная адаптация и только лишь у 8,18% от общего количества обследуемых юношей – удовлетворительная адаптация. Распределение степени адаптации по половому диморфизму показало, что среди всех трех групп удовлетворительная адаптация встречалась у 9–13% юношей, но чаще всего у мезоморфного типа (13,11%). Напряжение механизмов адаптации регистрировалось у 82–88% и менее всего у мезоморфного типа (81,97%). Неудовлетворительная адаптация отмечалась во всех группах (2,5–5%), но чаще всего у мезоморфного типа (4,92%). Ранжирование степени адаптации среди соматотипов выявило арифметическую зависимость снижения числа юношей с удовлетворительной адаптацией в 2 раза от астенического (19,45%) к нормостеническому (10,2%) и пикническому (5,1%) типам телосложения. Напряжение механизмов адаптации выявлялось реже у астеников (80,55%), по сравнению с нормостениками (89,80%) и пикниками (87,18%), а неудовлетворительная адаптация отмечалась только у 7,70% от числа пикников.

Резерв сердечно-сосудистой системы, определяемый индексом Робинсона (ИР), в общей когорте юношей г. Железнодорожска равен 109,67 ед. и находится на границе между показателями низкого и среднего уровней резерва сердечно-сосудистой системы. По половому диморфизму ИР у юношей гинекоморфного (112,43 ед.) и андроморфного (111, 12 ед.) соматотипов свидетельствует о низком уровне резервов сердечно-сосудистой системы, а у мезоморфного соматотипа (107,70 ед.) о среднем уровне. Согласно физической конституции резерв сердечно-сосудистой системы определялся как самый низкий у пикников (ИР–118,92 ед.) и, так же, как у красноярцев, снижался от пикников к нормостеникам (108,02 ед.) и астеникам (101,88 ед.), свидетельствуя у последних о среднем уровне резервов сердечно-сосудистой системы.

Заключение

В целом процесс адаптации юношей к антропогенным воздействиям характеризуется выраженной динамичностью и во многом детерминирован экологическими условиями. Он имеет длительный период действия и характеризуется общими и специфическими закономерностями. К общим относится снижение астенизации и выраженности признаков полового диморфизма,

показателей удовлетворительной адаптации от астенического к пикническому и андроморфному типам телосложения.

Специфическими особенностями является то, что юноши-студенты г. Красноярска относятся в основном к астеническому и нормостеническому типам телосложения (92,88%). Для астеников характерным является высокий рост и низкая масса тела, наличие юношей с хронической энергетической недостаточностью. Удовлетворительная адаптация организма определяется в 67,80%, напряжение механизмов адаптации 32,20%, неудовлетворительная адаптация и срыв адаптации не выявлены. Удовлетворительная адаптация отмечалась в равном числе случаев среди астеников и нормостеников, гинекоморфов и мезоморфов (63%). Уровень резерва сердечно-сосудистой системы у юношей всех типов телосложения относится к среднему.

Юноши г. Железнодорожска в 39,52% относятся к нормостеникам и почти в равной степени случаев к пикникам 31,45% и астеникам 29,03%. Их масса тела возрастает, а рост убывает от астеников к нормостеникам и пикникам. Среди всех соматотипов встречается избыточная масса тела, а ХЭН преобладала среди астеников. Неудовлетворительная адаптация (3,64%) и напряжение механизмов адаптации (88,18%) имеются почти в 92%, а удовлетворительная адаптация лишь в 8,18%. Резерв сердечно-сосудистой системы был самым низким у гинекоморфного, андроморфного и пикнического типов телосложения.

Список литературы

1. Бахтинов А.П. Влияние экологии среды на физическое и репродуктивное здоровье человека и роль каудальной нейросекреции в их патогенезе // Вестник Брянского государственного университета. – 2011. – № 4. – С. 97–99.
2. Влияние антропогенного загрязнения на психосоматическое состояние юношей / О.Л. Москаленко, А.С. Пуликов // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2014. – № 5. – С. 163–170.
3. Воронина Н.В. Комплексная оценка алиментарного статуса учащихся допризывного возраста // Гигиена и санитария. – 2010. – № 4. – С. 77–79.
4. Келина Н.Ю. Экология человека / Н.Ю. Келина, М.В. Безручко. – Ростов н/Д: Феникс. 2009. – 391 с.
5. Корчин В.И. Антропометрические параметры детей и подростков Тюменского севера / В.И. Корчин, О.Л. Нифонтова // Экология чел. – 2007. – № 6. – С. 15–18.
6. Мартиросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. – 248 с.
7. Никифоров Г.С. Практикум по психологии здоровья. – СПб.: Питер, 2005. – 350 с.
8. Особенности психоэмоциональной сферы у школьников различного возраста, проживающих в разных регионах Сибири / А.С. Пуликов, О.И. Зайцева, О.Л. Москаленко, Т.А. Колодяжная // В мире научных открытий. – 2011. – № 5.1. – С. 578–587.

9. Сахарова О.Б. Влияние социально-гигиенических факторов на состояние здоровья студентов Дальневосточного Федерального университета / О.Б. Сахарова, П.Ф. Кику, А.В. Гришанов // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2012. – № 2. – С. 38–41.
10. Социально-эпидемиологическая характеристика артериальной гипертензии в условиях Севера и Сибири / Л.С. Поликарпов, И.И. Хамнагадаев, В.Т. Манчук, Е.В. Деревянных, В.В. Москвитина, Р.А. Яскевич // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2008. – Т. 52. – № 4. – С. 92–95.
11. Тулякова О.В. Влияние аэротехногенного загрязнения на физическое развитие, двигательные качества и навыки первоклассников / О.В. Тулякова, М.С. Авдеева // *Сибирский медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 116–118.
12. Чикенева И.В. Последствия влияния тяжелых металлов на окружающую среду в зоне воздействия промышленных предприятий // *Научно-методический журнал «Концепт»*. – 2013. – № 14. – С. 66–70.
13. Qpovozrastny dynamics of physical development and adaptation opportunities of young men of Siberia. Moskalenko O.L., Pulikov A.S. В сборнике: *Applied and Fundamental Studies Proceedings of the 2nd International Academic Conference* // Publishing House «Science and Innovation Center», and the International Journal of Advanced Studies. – 2013. – С. 107–112.
14. Rees W.L. A Factorial Study of Some Morphological and Psychological Aspects of Human constitution / W.L. Rees, H. J. Eisenck // *Br. J. Psych.* – 1945. – Vol. 91, № 382. – P. 8–21.
7. Nikiforov G.S. Workshop on Health Psychology. St. Peter ., 2005. 350 p.
8. Features of psycho-emotional sphere in schoolchildren of different ages living in different regions of Siberia. Pulikov A.S., Zaitsev O.I. Moskalenko O.L., Kolodyazhnaya T.A. *In the world of scientific discoveries*. 2011. no. 5.1. pp. 578–587.
9. Sakharov O.B., Kiku P.F., Grishanov A.V. The influence of socio-hygienic factors on the health of the students of the Far Eastern Federal University. *Health of the Russian Federation*. 2012. no. 2. pp. 38–41.
10. Socio-epidemiological characteristics of hypertension in the North and Siberia. Polikarpov L.S., Hamnagadaev I.I., Manchuk V.T., Wood E.V., Moskvitina V.V., Yaskevich R.A. *Siberian medical review*. 2008 T. 52. no. 4. pp. 92–95.
11. Tulyakova O.V., Avdeev M.S. Influence of environmental contamination on physical development, motor skills and the quality of first-graders. *Siberian Medical Journal*. 2012. no. 3. pp. 116–118.
12. Chikeneva I.V. Effects of exposure to heavy metals in the environment in the affected area of the industrial enterprises. *Scientific-methodical journal «Concept»*. 2013. no. 14. pp. 66–70.
13. Qpovozrastny dynamics of physical development and adaptation opportunities of young men of Siberia. Moskalenko O.L., Pulikov A.S. В сборнике: *Applied and Fundamental Studies Proceedings of the 2nd International Academic Conference*. Publishing House «Science and Innovation Center», and the International Journal of Advanced Studies. 2013. pp. 107–112.
14. Rees W.L., Eisenck H.J. A Factorial Study of Some Morphological and Psychological Aspects of Human constitution. *Br. J. Psych.* 1945. V.91, no. 382. pp. 8–21.

References

Рецензенты:

Игнатова И.А., д.м.н., профессор кафедры специальной психологии, ГОУ ВПО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», г. Красноярск;

Фефелова В.В., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 14.10.2014.

УДК 618.39-089.888.14-053:314.1(1-21) (470.57)

УРОВЕНЬ И ДИНАМИКА АБОРТОВ В ГОРОДАХ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Мустафина Г.Т., Шарафутдинова Н.Х.*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: pavlovamu@mail.ru*

Провести анализ уровня и динамики абортов среди городских женщин за 2002–2012 гг. Динамика абортов по годам наблюдения с 2002 по 2012 год определена по среднему уровню для 20 городов, в том числе в отдельных возрастных группах за 2002, 2007 и 2012 гг. В 2002 г. высокий уровень прерывания беременности отмечался в возрастной группе 20–24 года ($90,15 \pm 4,98$ на 1000 женщин соответствующего возраста), в возрастной группе 25–29 лет ($86,05 \pm 4,47$), в возрастной группе 30–34 года ($75,76 \pm 7,19$). В 2007 г. во всех возрастных группах число абортов в расчете на 1000 женщин значительно снизилось. В 2012 г. произошел сдвиг показателя абортов на более поздние возрастные группы женщин фертильного возраста: в возрастной группе 20–24 года произошло лишь $11,79 \pm 1,37$ прерываний беременности на 1000 женщин данного возраста, в возрастной группе 25–29 лет – $24,45 \pm 2,26$. Однако по сравнению с 2002 г. произошло их увеличение в возрастных группах от 30 до 49 лет. Для выявления однотипных городов по уровню абортов в отдельных возрастных группах женщин проведена кластеризация городов, в результате чего за каждый период наблюдения выделены 2 группы.

Ключевые слова: города, женщины, аборт, возраст, уровень, динамика показателей

RATES AND DYNAMICS OF ABORTIONS IN BASHKORTOSTAN TOWNS

Mustafina G.T., Sharafutdinova N.K.*Chair of Public Health and Health Care Management with PGE Course
The Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: pavlovamu@mail.ru*

The purpose of the study was to analyze a rate and dynamics of abortions among female city dwellers between 2002 and 2012. Abortion dynamics in 20 towns was determined by the average level including certain age groups in 2002, 2007, and 2012. In 2002, a high level of abortions was seen in the age group of 20–24 years ($90,15 \pm 4,98$ per 1000 females of the same age), in the age group of 25–29 years – $86,05 \pm 4,47$, in the age group of 30–34 years – $75,76 \pm 7,19$. In 2007, the number of abortions per 1000 females reduced significantly in all age groups. In 2012, there was a shift of abortion levels toward more advanced age groups of fertile women. In the 20–24 age group, there were only $11,79 \pm 1,37$ abortions per 1000 females of the same age, in the 25–29 age group – $24,45 \pm 2,26$. However, as compared to 2002 findings, there was an increase in abortion levels in the age group of 30–49 years. To identify towns with a similar abortion rate in certain female age groups we conducted the clustering of towns that resulted in the selection of 2 groups for each observation period.

Keywords: towns, women, abortion, age, rate, dynamics of indicators

Прерывание беременности было и остается одним из способов планирования семьи [4, 6]. В последние годы произошло резкое снижение числа прерываний беременности [5]. Указом Президента Российской Федерации от 18.08.1994 г. программа «Дети России», следовательно, и ее целевая программа «Планирование семьи» утверждена в качестве президентской. Для реализации программы были разработаны мероприятия, которые сгруппированы в четыре основных раздела: организация службы планирования семьи (СПС); подготовка и повышение квалификации кадров; обеспечение информированности в области планирования семьи и сексуальной культуры населения; производство и закупка средств контрацепции. В последние годы выполняются мероприятия по снижению прерываний беременности, особенно среди девушек-подростков [2]. В последние годы

в этом направлении с большой эффективностью работают «Клиники, дружественные к молодежи», различные акции, проводимые женскими консультациями среди учащейся молодежи [1, 2]. Известно, что с увеличением возраста растет вероятность наличия в анамнезе женщин искусственного аборта. По данным В.Н. Локшина [3], если в возрасте до 20 лет только 15% женщин имели искусственный аборт, то к 25 годам – уже 30%, к 30 годам – 80% женщин. К концу репродуктивного периода на каждую женщину приходится в среднем по 3,6 аборта. Преимущественно аборты производятся в наиболее активном репродуктивном возрасте от 20 до 34 лет в 69,6%. Доля абортов у первобеременных составляет 6,9%, при этом 81,8% этих абортов приходится на первый год брака. В связи с этим научное обоснование мероприятий по снижению абортов остается актуальной проблемой.

Материалы и методы исследования

Для изучения частоты прерывания беременности среди городских женщин проведено определение уровня абортa на 1000 женщин детородного возраста за 2002–2012 гг. В Республике Башкортостан 20 городов. Городское население на начало 2014 г. в численности населения Республики Башкортостан составило 61,8%. Женское население занимает 53,2%, из них проживают в городах. В процессе исследования определена динамика уровня абортa по усредненным данным для 20 городов. Возрастные показатели прерывания беременности также оценены по усредненным данным по 20 городам за три периода: 2002, 2007 и 2012 гг. Уровень абортa по городам значительно отличался, в связи с этим выделены города с минимальным и максимальным значением

уровня абортa. Проведена кластеризация городов по уровню прерывания беременности в отдельных возрастных группах женщин фертильного возраста. Для автоматической классификации использовался метод Уорда [7].

Результаты исследования и их обсуждение

В расчете на 1000 женщин детородного возраста число прерываний беременности среди городских женщин в 2002 г. составило $46,46 \pm 3,14$, в 2003 г. – $54,13 \pm 4,07$. В последующие годы показатель в динамике снижался и в 2012 г. составил $20,97 \pm 2,45$. Снижение произошло более чем в 2 раза (табл. 1).

Таблица 1

Динамика уровня абортa среди городских женщин Республики Башкортостан за 2002–2012 гг., на 1000 женщин фертильного возраста

Годы	Средний уровень	Минимальный уровень	Максимальный уровень
2002	$46,46 \pm 3,14$	21,57	86,32
2003	$54,13 \pm 4,07$	25,4	115,9
2004	$48,07 \pm 3,53$	20,9	94,4
2005	$39,25 \pm 2,12$	23,0	62,4
2006	$35,77 \pm 1,82$	19,7	55,4
2007	$31,17 \pm 1,38$	18,4	46,4
2008	$28,41 \pm 1,15$	17,2	48,4
2009	$25,06 \pm 1,54$	14,2	42,2
2010	$20,60 \pm 1,25$	11,6	35,3
2011	$19,49 \pm 1,18$	10,6	30,3
2012	$19,27 \pm 1,45$	12,2	29,4

Снижение частоты прерывания беременности можно объяснить и увеличением рождаемости, применением женщинами современных контрацептивных препаратов, и что тоже имеет существенное значение – участием частных кабинетов и клиник в оказании таких услуг. Во многих случаях прерывания беременности в частных медицинских организациях не включаются в учетные и отчетные документы. Немаловажен и тот факт, что медикаментозное прерывание беременности в ранних сроках также не всегда подвергается учету. Выявленные нами тенденции совпадают с данными в целом по России и другим территориям.

Анализ показал, что наблюдается большой разброс показателей по городам. Чаше прерывания беременности отмечались в городах Баймак (2002, 2003 и 2004 гг.), Белорецк (2005, 2006 и 2007 гг.), Благовещенск (2008, 2009, 2010 и 2011 гг.), Кумертау (2012 г.).

Нами выявлены отличительные особенности частоты абортa в возрастных группах женщин в разные периоды наблюдения. В 2002 г. высокий уровень прерывания бе-

ременности отмечался в возрастной группе 20–24 года ($90,15 \pm 4,98$ на 1000 женщин соответствующего возраста), в возрастной группе 25–29 лет ($86,05 \pm 4,47$), в возрастной группе 30–34 года ($75,76 \pm 7,19$). В 2007 г. во всех возрастных группах число абортa в расчете на 1000 женщин значительно снизилось. Наибольшее снижение произошло в возрастной группе 15–19 лет. В то же время интенсивный показатель абортa остался высоким в возрастных группах 20–24 года, 25–29 лет и 30–34 года. В 2012 г. произошел сдвиг показателя абортa на более поздние возрастные группы женщин фертильного возраста. Так, в возрастной группе 20–24 года на 1000 женщин данного возраста пришлось лишь $11,79 \pm 1,37$ прерываний беременности, в возрастной группе 25–29 лет – $24,45 \pm 2,26$. Если в предыдущие периоды в возрастных группах 30–34 года, 35–39 лет, 40–44 года и 45–49 лет число прерываний беременности уменьшалось, в 2012 г. напротив, в этих возрастных группах показатель возрос (табл. 2).

Таблица 2

Уровень абортс среди городских женщин Республики Башкортостан
в зависимости от возраста, на 1000 женщин фертильного возраста

Возрастные группы, лет	Годы		
	2002	2007	2012
15–19	31,85 ± 3,84	13,82 ± 1,66	7,22 ± 1,09
20–24	90,15 ± 4,98	44,24 ± 3,03	11,79 ± 1,37
25–29	86,05 ± 4,47	48,88 ± 3,40	24,45 ± 2,26
30–34	75,76 ± 7,19	41,28 ± 3,02	37,51 ± 3,45
35–39	49,60 ± 4,24	29,20 ± 2,25	30,85 ± 2,91
40–44	22,93 ± 1,82	12,57 ± 1,27	23,53 ± 2,56
45–49	2,13 ± 0,36	1,41 ± 0,29	7,94 ± 1,29
Итого ...	46,46 ± 3,14	31,17 ± 1,38	19,27 ± 1,45

Это явление можно интерпретировать таким образом: снижение прерываний беременности в наиболее репродуктивных возрастных группах произошло, видимо, за счет роста рождаемости, с одной стороны, а с другой стороны, молодежь более активно использует современные контрацептивные препараты, чем женщины, находящиеся в более старших возрастных группах.

Автоматическая классификация методом Уорда позволила распределить города в однотипные группы по числу абортов в семи возрастных группах. В 2002 г. в первую группу вошли 11 городов (Не-

фтекамск, Туймазы, Ишимбай, Белорецк, Кумертау, Сибай, Учалы, Бирск, Белебей, Благовещенск и Баймак), во вторую группу – 9 городов (Янаул, Уфа, Стерлитамак, Октябрьский, Мелеуз, Салават, Дюртюли, Давлеканово и Агидель) (рис. 1).

В 2007 г. в первой группе по схожести уровня абортов в возрастных группах женщин оказалось только 7 городов (Нефтекамск, Белебей, Бирск, Давлеканово, Дюртюли, Учалы и Янаул), а во второй группе 13 городов (Агидель, Кумертау, Октябрьский, Салават, Сибай, Стерлитамак, Уфа, Баймак, Белорецк, Благовещенск, Ишимбай, Мелеуз и Туймазы) (рис. 2).

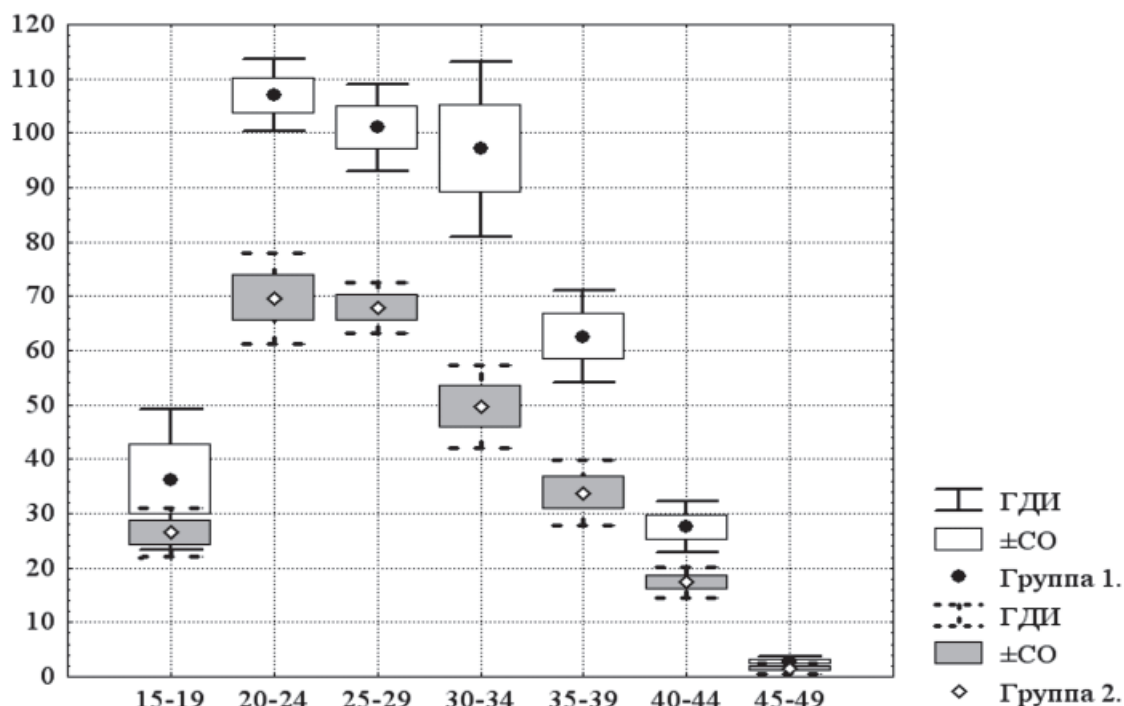


Рис. 1. Типологические группы городов по показателю абортов в возрастных группах женщин фертильного возраста в 2002 г., на 1000 женщин

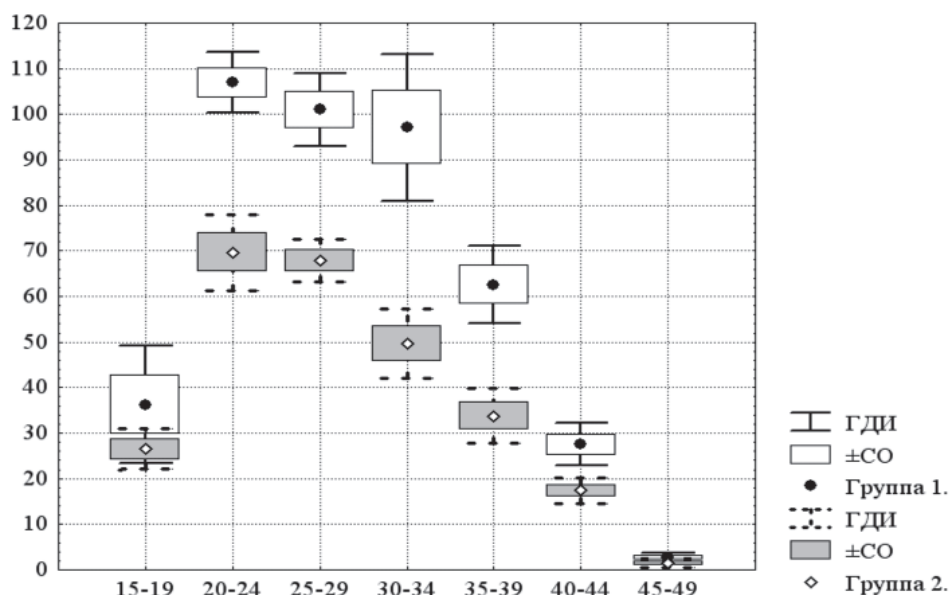


Рис. 2. Типологические группы городов по показателю аборт в возрастных группах женщин фертильного возраста в 2007 г., на 1000 женщин

Ввиду сдвига частоты абортов на более старшие возрастные группы в 2012 г. в первый кластер вошли 4 города (Нефтекамск, Стерлитамак, Белебей, Дюртюли), во вторую группу –

16 городов (Агидель, Кумертау, Октябрьский, Салават, Сибай, Уфа, Баймак, Белорецк, Бирск, Давлеканово, Благовещенск, Ишимбай, Мелеуз, Туймазы, Учалы, Янаул) (рис. 3).

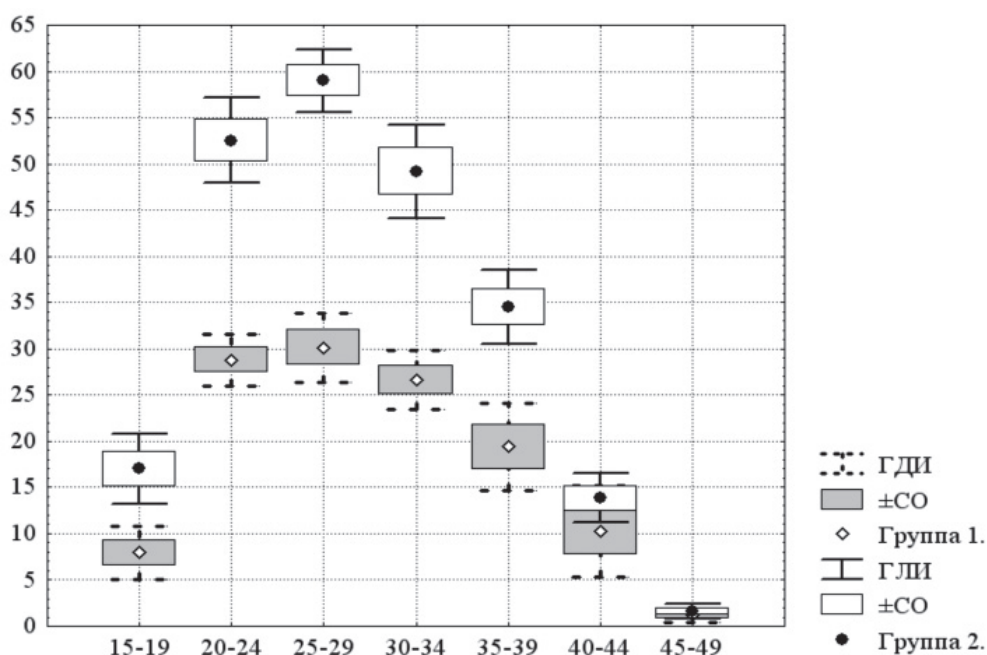


Рис. 3. Типологические группы городов по показателю аборт в возрастных группах женщин фертильного возраста в 2012 г., на 1000 женщин

Средний уровень частоты абортов в первом кластере в 2002 г. в возрастной группе 15–19 лет составил $36,24 \pm 6,59$ на 1000 женщин данного возраста, во втором кластере – $26,48 \pm 2,28$. В 2007 г. в первом кластере по-

казатели были значительно ниже: $17,07 \pm 1,95$ и $7,92 \pm 1,45$ и имели статистически значимые различия. В 2012 г. в возрастной группе 15–19 лет уровень абортов в выделенных группах значительно не отличался (табл. 3).

Таблица 3

Уровень аборт в типологических группах городов Республики Башкортостан за 2002–2012 гг., на 1000 женщин фертильного возраста

Возрастные группы, лет	2002 год		2007 год		2012 год	
	11 городов	9 городов	13 городов	7 городов	16 городов	4 города
15–19	36,24 ± 6,59	26,48 ± 2,28	17,07 ± 1,95	7,92 ± 1,45*	7,75 ± 1,33	5,21 ± 1,31
20–24	106,89 ± 3,39	69,7 ± 4,26*	52,54 ± 2,33	28,83 ± 1,42*	13,98 ± 0,44	8,08 ± 0,50*
25–29	100,95 ± 4,03	67,84 ± 2,37*	58,98 ± 1,72	30,13 ± 1,92*	26,76 ± 2,54	15,77 ± 1,08*
30–34	97,13 ± 8,22	49,65 ± 3,88*	49,17 ± 2,60	26,62 ± 1,63*	40,64 ± 3,99	25,80 ± 1,68*
35–39	62,54 ± 4,35	33,80 ± 3,08*	34,48 ± 2,04	19,39 ± 2,41*	33,61 ± 3,3	20,49 ± 2,32*
40–44	27,50 ± 2,35	17,34 ± 1,44*	13,80 ± 1,35	10,27 ± 2,53	25,29 ± 3,07	16,92 ± 1,61
45–49	2,72 ± 0,46	1,4 ± 0,50	1,56 ± 0,41	1,13 ± 0,39	8,08 ± 1,50	7,42 ± 2,80

Примечание * – разница статистически значима.

В возрастных группах 20–24 года, 25–29 лет, 30–34 года, 35–39 лет и в 2002, 2007 и 2012 гг. между кластерными группами отмечались статистически значимые различия в показателях абортов.

Выявленные нами особенности и тенденции в показателях частоты абортов по городам Республики Башкортостан использованы при оценке эффективности целевой программы «Мать и дитя на 2007–2011 гг.» и разработке комплекса мероприятий по снижению абортов.

Выводы

1. В динамике за 2002–2012 гг. произошло снижение частоты абортов среди женщин, проживающих в 20 городах Республики Башкортостан с $46,46 \pm 3,14$ до $20,97 \pm 2,45$ на 1000 женщин фертильного возраста. Аборты снизились во всех возрастных группах, но более значительно в возрастной группе 20–24 года – с $90,15 \pm 4,98$ до $11,79 \pm 1,37$. В динамике несколько возросло число прерываний беременности в возрастных группах 35–39 лет, 40–44 года и 45–49 лет.

2. Выявлены значительные различия в показателях между городами республики. Кластерный анализ позволил сгруппировать города по схожести уровня абортов в отдельных возрастных группах.

Список литературы

1. Ахтямова С.Х. Медико-социальные аспекты абортов и их профилактика среди учащейся молодежи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.
2. Дунай В.И., Аринчина Н.Г., Сидоренко В.Н. Репродуктивные установки студентов и факторы, влияющие на их уровень // Медицинская панорама. – 2009. – № 6. – С. 44–45.
3. Локшин В.Н. Научное обоснование современных организационных форм улучшения репродуктивного здоровья женщин (на материале Республики Казахстан): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 42 с.
4. Суханова Л.П., Кузнецова Т.В. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России (по данным анализа статистических форм № 13,32) // Социальные аспекты

здоровья населения: информационно-аналитический вестник. – 2010. – № 4 (16). 28.12.2010. – URL: <http://vestnik.mednet.ru> (дата обращения 21.09.2014).

5. Суханова Л.П. Тенденции улучшения репродуктивно-демографической ситуации в России в 2000–2004 годы (с позиций Службы охраны материнства и детства) // Менеджер здравоохранения. – 2006. – № 3. – С. 57–65.

6. Шарапова, О.В., Баклаенко Л.П., Королева Л.П. Репродуктивные потери в РФ по причине абортов // Главврач. – 2008. – № 10. – С. 34–43.

7. Олдендерфер М.С., Блэшфилд Р.К., Факторный, кластерный и дискриминантный анализ. – М.: Финансы и статистика, 1989. – С. 139–210.

References

1. Ahtyamova S.H. Medical and social aspects of abortion and their prevention among youth: Abstract of the candidate of medical sciences. Moscow, 2012, 24 p.
2. Dunay V.I., Arinchina N.G., Sidorenko V.N. Reproductive preferences of students and the factors influencing their level. Medical view, 2009, no. 6, pp. 44–45.
3. Lokshin V.N. Scientific substantiation of modern organizational forms to improve reproductive health in women (on the material of the Republic of Kazakhstan) Abstract of the dr. of medical sciences, SPb., 2005, 42 p.
4. Suhanova L.P., Kuznetsova T.V. Perinatal problems of reproduction of the population of Russia (according to the statistical analysis of forms no. 13,32). Social aspects of health: information-analytical Bulletin of the, 2010, Vol. 4 no. 16, available at.
5. Suhanova L.P. The trends of improving reproductive and demographic situation in Russia in 2000–2004 (from the standpoint of protection of motherhood and childhood). Public health Manager, 2006, no. 3, pp. 57–65.
6. Sharapova, O.V., Baklaenko L.P., L.P.Koroleva. Reproductive losses in RF due to abortion. Glavvrach, 2008, no. 10, pp. 34–43.
7. Oldenderfer M.S., Bleshfield R.K. Factor, cluster and discriminant analysis. Finance and statistics, 1989, pp. 139–210.

Рецензенты:

Мустафин Р.М., д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИПО, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа;

Ахмадуллина Х.М., д.м.н., профессор, директор Института психологии и социальной работы академии ВЭГУ, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 07.10.2014.

УДК 591.147.6:577.311.6.: 577.121

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Непомнящих Д.Л., Никитюк Д.Б., Торнуев Ю.В., Лапий Г.А., Непомнящих Р.Д.,
Виноградова Е.В., Манвелидзе Р.А., Преображенская В.К., Савченко С.А.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии»
СО РАМН, Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru

Проведено сравнительное исследование показателей электрического импеданса и потенциала кожи рук здоровых испытуемых и больных гипертонической болезнью. Показано, что нарушения в системах регуляции деятельности сердца у больных гипертонической болезнью проявляются не только в рассогласовании ритмов физиологических процессов и развитии компенсаторных реакций, но и в завышенных уровнях электрических потенциалов кожи и изменениях их асимметрии. Устойчивая асимметрия электрических потенциалов кожи и их динамика во времени свидетельствует о роли межполушарных отношений в их формировании. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у больных приводят к развитию генерализованной реакции, проявляются в изменении асимметрии импеданса при измерении по сегментам и наиболее выражены на уровне желудочка сердца. В процессе реабилитации электрофизиологические показатели кожи приходят в норму, при этом зафиксирован факт опережения нормализации электрофизиологических показателей до проявления клинических признаков улучшения состояния больных.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, электрофизиологические показатели, коэффициент асимметрии

ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS OF HYPERTENSION

Nepomnyashchikh D.L., Nikityuk D.B., Tornuev Y.V., Lapii G.A., Nepomnyashchikh R.D.,
Vinogradova E.V., Manvelidze R.A., Preobrazhenskaya V.K., Savchenko S.A.

Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru

A comparative study of electrical impedance parameters and potential skin of the hands of healthy subjects and patients with essential hypertension. It is shown that the violation in the regulation of the cardiac activity in hypertensive patients manifested not only in disagreement rhythms of physiological processes and the development of compensatory reactions, but also in excessive levels of electrical potential changes in their skin and asymmetry. Stable asymmetry of the skin electrical potentials and their dynamics over time suggests the role of interhemispheric relations in their formation. Features of the functioning of the cardiovascular system in patients lead to the development of a generalizing reaction, manifested in the change in the measurement of the impedance asymmetry segment and are most pronounced at the level of the ventricle of the heart. Electrical parameters of the skin in the process of rehabilitation bounce back, with fixed fact advancing the normalization of electrophysiological parameters before clinical signs of improvement in the condition of patients.

Keywords: hypertension, electrophysiological indicators, coefficient of asymmetry

Установленный еще в начале XX века факт относительного постоянства электропроводности тканей, как правило, используется не только для изучения их физических свойств, но и для оценки изменений, связанных с особенностями функционального состояния организма [7, 8, 10]. По показателям электрического импеданса имеется возможность напрямую судить о структуре ткани, не повреждая самой структуры [2, 4, 12].

В клинических исследованиях показано, что значения импеданса регионов тела являются чувствительными индикаторами состояния испытуемых и дают возможность получать оперативную информацию. На ее основе можно планировать и контролировать процесс реабилитации, осуществлять подбор препаратов для лечения ряда заболеваний, прогнозировать возможность

неблагоприятных исходов у больных в критических состояниях, отслеживать развитие отеков, оценивать эффективность физиотерапии и других лечебных воздействий.

При измерениях импеданса тела здорового человека в отведении рука – рука было выявлено почти симметричное распределение электрофизических параметров тела [4, 10]. Однако фиксируется естественная асимметрия значений активного и реактивного сопротивлений при их измерении по сегментам в области грудной клетки, что связывается авторами с левосторонним положением сердца. Одним из существенных факторов, формирующих асимметрию электропроводящих свойств грудной клетки, в том числе и при нарушениях функционирования сердечно-сосудистой системы, является различие в кровоснабжении правой и левой сторон туловища.

Наличие достоверной связи уровня биоимпеданса кожи и состояния сердечно-сосудистой системы [1, 3, 5, 8] позволяет предположить, что специфические изменения в организме при гипертонической болезни могут найти свое отражение и в динамике других электрофизиологических показателей, в частности биопотенциалов кожи.

В настоящее время установлено, что для проведения дифференциальной диагностики гипертонической болезни и выбора тактики лечения больного одних только клинических методов исследования оказывается недостаточно. До настоящего времени не существует однозначных дифференциально-диагностических критериев гипертонической болезни и нейроциркуляторной дистонии. Случайные измерения АД не позволяют определять особенности гипертензии при этих заболеваниях. Суточное мониторирование артериального давления облегчает диагностику артериальной гипертензии, позволяет оценить все многообразие изменений артериального давления в течение суток и способствует более уверенной дифференциальной диагностике гипертонической болезни.

Тем не менее, комплексный подход к диагностике гипертонической болезни с использованием современных инструментальных неинвазивных подходов, включая суточное мониторирование показателей, до сих пор является весьма актуальным.

Учитывая атравматичность и экспрессность измерения электрофизиологических показателей, анализ особенностей их временной организации, по нашему мнению, может быть весьма перспективен для выявления гипертонической болезни и контроля процесса реабилитации больных.

Цель исследования – провести сравнительный анализ особенностей динамики электрофизиологических показателей кожи и их асимметрии у здоровых испытуемых и больных гипертонической болезнью.

Материал и методы исследования

Проведено обследование группы больных гипертонической болезнью II степени, диагностированной на основании клинического обследования в условиях стационара (38 мужчин в возрасте 25–55 лет) и контрольной группы практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 52 лет (30 человек). Обследование проводили 5 раз в сутки в различные сезоны года. Электрический импеданс и потенциалы кожи измеряли с помощью стандартного универсального измерительного прибора «Биотемп» [3, 7], существенной особенностью которого являлось тестирование ткани переменным электрическим током величиной ниже порога чувствительности (10 мкА).

Оценивали асимметрию электрического импеданса туловища в диапазоне β -дисперсии (1 МГц)

в отведении рука – рука и по секторам (на уровне яремной ямки, сердца, мечевидного отростка и пупка) у испытуемых обеих групп. Использование безразмерных показателей позволяло осуществлять мониторинг и избавиться от артефактов за счет температурного дрейфа и индивидуального разброса абсолютных значений импеданса. При измерении электрических потенциалов стандартные неполяризуемые электроды располагали на поверхности кожи, предварительно обезжиренной 70% раствором этанола, в отведении «тенар – гипотенар» правой и левой рук или лобно-височных областей головы.

У всех испытуемых регистрировали частоту сердечных сокращений, температуру тела, артериальное и пульсовое давление. Проводили общий анализ крови. Рассчитывали минутный объем кровообращения и вегетативный индекс Кердо.

Статистическую обработку данных осуществляли посредством вычисления коэффициента корреляции, среднего арифметического и ошибки среднего. Значимость различий средних и процентного соотношения показателей определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты обследования здоровых испытуемых и больных гипертонической болезнью позволили установить, что основные биоритмологические характеристики электрофизиологических параметров у них подчиняются одинаковым закономерностям. В общих чертах сезонная изменчивость параметров суточных ритмов и амплитуд показателей укладывались в рамки зоны естественного блуждания акрофаз, что объясняется незначительным в условиях средней полосы России рассогласованием задатчиков ритма. Область пониженных значений показателей в ночное время расширялась с ростом продолжительности «темнового» периода. Соответственно этому смещался и утренний экстремум на более позднее время, а вечерний – на более раннее время суток. Уровень электрического потенциала кожи рук при условии поддержания постоянства температуры в помещении изменялся пропорционально показателям температуры тела. Как правило, средний уровень электрического потенциала кожи у больных превышал на 20% таковой для здоровых испытуемых ($p < 0,05$), а показатели импеданса, напротив, были несколько ниже, в среднем на 7,5%, хотя сезонная их ритмика была практически идентична (средний коэффициент корреляции 0,85).

Корреляция между сезонными изменениями систолического давления у здоровых и больных была сравнительно слабой ($K = 0,1$), а для диастолического – высокой ($K = 0,8$), при превышении средних значений показателей у больных на 7–12%.

Несмотря на сходство характера сезонных изменений среднедневных значений электрических потенциалов правой и левой рук, их асимметрия в зависимости от сезона была различной. У здоровых испытуемых коэффициент асимметрии был выше на 30 % в летние месяцы, у больных – ниже на 50 % зимой ($p < 0,05$).

Концентрация эритроцитов в крови у больных во все сезоны года была выше на 7 – 10 % при наличии рассогласования в зависимости от сезона – экстремум показателя у больных наблюдался весной (март – май), а у здоровых – летом (июнь – август).

Различия в уровне минутного объема кровообращения были недостоверны, хотя их биоритмологические характеристики были схожи. Вегетативный индекс Кердо у больных и здоровых изменялся в течение суток стереотипно, но его значения у больных были смещены в область отрицательных значений в среднем на 30 %, что свидетельствовало о преобладании у них активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы.

Мы полагаем, что особенности динамики электрофизиологических показателей у больных определяются состоянием «вегетативного баланса» организма, что соответствует современным представлениям о патогенезе гипертонической болезни, предполагающим активацию систем, обеспечивающих кровоснабжение тканей и функционирование центральной нервной системы.

В то же время выявлена устойчивая левосторонняя асимметрия показателей электрических потенциалов кожи рук у обеих групп обследованных. При этом максимальные значения асимметрии потенциалов ладоней рук у здоровых испытуемых выше на 15 % от среднедневного уровня регистрировали в середине дня, в то время как в вечерние и утренние часы показатель асимметрии был близок к нулевым значениям. При регистрации потенциалов кожи лобно-височных областей асимметрия показателей изменялась от +1 до –12 % со сдвигом акрофаз на вечерние часы, когда показатели асимметрии потенциалов превышали таковые для здоровых в среднем на 16 % ($p < 0,01$).

У больных гипертонической болезнью, напротив, асимметрия электрических потенциалов была минимальна в середине дня, а максимальные значения наблюдали позднее. При этом абсолютные значения электрических потенциалов ладоней обеих рук у больных в среднем на 12 % превышали таковые для здоровых. Артериальное и пульсовое давление у больных в течение всего срока исследования были выше, чем у здоровых, на 10 и 7 % соответственно.

Кроме того, выявлено наличие десинхроноза между сезонными ритмами асимметрии электрических потенциалов кожи и вегетативного индекса Кердо в утренние часы и сдвиги акрофаз пульсового давления и минутного объема кровообращения. Максимальные значения пульсового давления у больных наблюдали в весенние месяцы, а у здоровых – в летние. Акрофаза минутного объема кровообращения опережала на 2–3 месяца акрофазу у больных при измерении в утренние часы. Следует отметить, что именно наличие десинхроноза физиологических ритмов у больных является одной из отличительных характеристик гипертонической болезни.

Более высокие значения электрофизиологических показателей у больных могут быть обусловлены, по нашему мнению, изменением у них активности симпатoadrenalной системы по сравнению с нормой. Такая трактовка находится в удовлетворительном соответствии с данными работ [6, 8, 9], в которых исследовано состояние вегетативного баланса у больных гипертонической болезнью и показана информативность анализа временной организации физиологических функций.

Особенности динамики и уровня электрофизиологических показателей у больных следует связывать, по-нашему мнению, с развитием у них компенсаторных реакций. Это проявляется, в частности, в том, что изменение естественной потребности в кислороде организм осуществляет за счет поступления его в легкие и последующего транспорта к тканям путем увеличения числа носителей (эритроцитов), а не увеличения объема циркулирующей крови. Однако использовать на практике в качестве диагностических критериев абсолютные значения электрических потенциалов и импеданса нецелесообразно вследствие их большого естественного разброса, обусловленного не только особенностями эксперимента и индивидуальными различиями, но и временем измерения. В этой связи особый интерес представляет анализ безразмерных показателей, например билатеральных асимметрий.

Коэффициент асимметрии электрического импеданса туловища здоровых испытуемых (в отведении рука – рука) составил в среднем $0,15 \pm 0,03$, в то время как при измерении по сегментам показатели импеданса определялись анатомическими особенностями тела и уровнем кровоснабжения правой и левой сторон туловища, что хорошо согласуется с данными работ других авторов [4]. На уровне яремной ямки и пупка коэффициент асимметрии

составил $-0,43 \pm 0,02$, на уровне желудочка сердца и мечевидного отростка $+0,3 \pm 0,05$ и $+0,4 \pm 0,03$ соответственно.

Показатели асимметрии импеданса у больных гипертонической болезнью достоверно ($p < 0,05$) отличались от таковых у здоровых лиц. При этом на уровне яремной ямки и пупка коэффициент асимметрии составил $+0,1 \pm 0,03$ и $+0,23 \pm 0,02$ соответственно. Разброс показателей у больных гипертонической болезнью был раза в два выше, чем у здоровых.

Эксперименты, проведенные нами, позволили установить, что коэффициент асимметрии импеданса туловища больных претерпевает изменение в процессе реабилитации и приближается к нормальному уровню, свидетельствуя об эффективности лечения. Отмечено также корректирующее и стабилизирующее артериальное давление действие цикла радоновых процедур, проводимых в стационаре. Как правило, до бальнеопроцедуры (ванна 14–17 Нку, 1%, 10 мин) показатели асимметрии импеданса на уровне грудной клетки у больных были явно аномальны. Если до процедур асимметрия импеданса превышала уровни, характерные для нормы, то уже через 30 минут наблюдалось достоверное ее снижение, если исходные значения были занижены, то возрастание ($p < 0,05$). В том случае, когда асимметрия сохранялась на уровне, характерном для больных и после процедур, а артериальное давление не снижалось, необходима была корректировка процесса лечения. Вегетативный индекс Кердо, смещенный у больных в сторону отрицательных значений, по мере реабилитации устанавливался также в пределах нормы.

Как правило, нормализация показателей импеданса начиналась ранее проявления клинических признаков улучшения состояния больного за часы, а иногда даже за сутки. Снижались после процедур и электрические потенциалы кожи. Опережающее проявление положительной динамики со стороны электрофизиологических показателей наблюдалось нами и ранее [2]. Полученные данные находятся в удовлетворительном соответствии с известными фактами рассогласования ритмических изменений показателей вегетативных функций у больных гипертонической болезнью [6, 9, 11].

Сходство основных характеристик динамики электрофизиологических показателей с изменением общего обмена и состоянием сердечно-сосудистой системы позволяет полагать, что влияние симпатoadренальной системы распространяется и на динамику

электрических показателей кожи. Известный синдром инверсии вегетативных (в том числе и электрофизиологических) реакций у лиц, склонных к артериальным гипертензиям, оказывается более выраженным у больных, уже страдающих гипертонической болезнью. Мы полагаем, что особенности функционирования сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни приводят к развитию в организме реакции, которая может быть зафиксирована в изменении асимметрии импеданса кожи и подлежащих тканей.

Можно утверждать, что нарушения в системах регуляции деятельности сердца у больных гипертонической болезнью проявляются не только в рассогласовании ритмов физиологических процессов и развитии компенсаторных реакций, но и в изменении электрических потенциалов кожи и асимметрии импеданса, их сезонной и суточной динамике.

Кроме того, наличие устойчивой асимметрии электрических потенциалов кожи рук и их динамика во времени свидетельствует о роли межполушарных отношений в формировании электрофизиологических показателей [7]. Так, левосторонняя асимметрия (превалирование правого полушария) может являться критерием оптимума межполушарных отношений, а снижение показателя асимметрии и даже его инверсия у больных гипертонической болезнью – об его изменении, что имеет, по нашему мнению, диагностическое значение.

При этом существует диапазон значений, соответствующий норме и патологии, зависящий от времени регистрации. Согласно нашим данным, наиболее благоприятным временем для регистрации и анализа показателей является интервал с 13 до 20 ч, когда различия коэффициентов асимметрии электрических потенциалов у здоровых и больных были максимальны и достигали 15%. Наиболее неблагоприятны периоды с 11 до 13 ч и с 21 до 23 ч, когда различия недостоверны.

Таким образом, использование методов регистрации и анализа биоритмологических характеристик и асимметрии электрофизиологических показателей перспективно не только для целей экспресс-диагностики гипертензивных состояний, но может быть рекомендовано для контроля за состоянием больного и оптимизации процесса лечения. Существенным моментом является факт, что нормализация показателей начинается раньше клинических проявлений улучшения состояния больного.

Список литературы

1. Бленджянц Г.А., Бубнов В.А., Пузенко Д.В., Черепнин В.А. Электрическая импедансометрия – новый метод оценки защиты миокарда при операциях на сердце с искусственным кровообращением // Клиническая практика. – 2012 – № 4. – С. 23–33.
2. Колдышева Е.В., Торнуйев Ю.В. Применение методов электроимпедансометрии в клинической практике // Сибирский научный вестник. – 2003. – Вып. 6. – С. 28–31.
3. Павлович А.А., Озерова М.С., Панина М.А., Кислая С.Н., Дворников В.Е., Иванов Г.Г. Анализ нарушений баланса водных секторов организма при остром инфаркте миокарда методом биоимпедансометрии // Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2008. – № 1. – С. 51–59.
4. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. – М., 2009. – 392 с.
5. Новиков В.Е., Крикова А.В., Новиков А.С. Биоимпедансометрическая оценка повреждения миокарда разными экзогенными факторами // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». – 2011. – № 1. – С. 30–35.
6. Ратовская О.Ю., Никулин С.Ю., Матюшин Г.В., Кузнецов А.П. Применение суточного мониторинга артериального давления и кардиоритмографии для дифференциальной диагностики гипертонической болезни I стадии и нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 4. – С. 102–105.
7. Торнуйев Ю.В., Хачатрян А.П. Билатеральная электродермальная активность и ритмы физической и умственной работоспособности // Вестник ТГПУ. – 2010. – № 3. – С. 60–62.
8. Торнуйев Ю.В., Колдышева Е.В., Лапий Г.А., Балахин С.М., Бушманова Г.М., Преображенская В.К. Электроимпедансометрия в гистологической технологии // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6. – С. 1164–1167.
9. Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Торочкина Е.Е., Аеркошанская Э.М., Коваленко О.В., Мышкин С.В., Криковцев А.С. Диагностическая значимость циркадной вариабельности артериального давления и ритма сердца в оценке клинко-функционального статуса больных с артериальной гипертензией // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 45–46.
10. Michel I.Y., Brandstatter H., Gaspoz J.M. et al. Interpretation of 24h ambulatory blood pressure monitoring by primary care physicians // Rev. Med. Suisse. – 2009. – Vol. 218, № 5. – P. 1876–1880.
11. Schoeller D.A. Impedance analysis. What does it Measure? // Annals of the New York Academy of sciences. – 2000. – Vol. 904. – P. 159–162.
12. Sternfeld B., Ngo L., Satariano W.A., Tager B. Association of body composition with physical performance and self-reported functional limitation in elderly men and women // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 156, № 2. – P. 110–121.

References

1. Blendzhants G.A., Bubnov V.A., Puzenko L.V., Cherepnin V.A. *Klinicheskaya praktika – Clinical practice*, 2012, no. 4, pp. 23–33.
2. Koldysheva E.V., Tornuev Yu.V. *Sibirskiy nauchnyi vestnik – Siberian Scientific Herald*, 2003, no. 4, pp. 28–31.
3. Pavlovich A.A., Ozerova M.S., Panina M.A., Kislaya S.N., Dvornikov B.E., Ivanov G.G. *Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina» – Herald RUDN, Series «Medicine»*, 2008, no. 1, pp. 51–59.
4. Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. *Bioimpedansnyy analiz sostava tela cheloveka – Bioimpedance analysis of the composition of the human body*, Moscow, 2009, 392 p.
5. Novikov V.E., Krikova A.V., Novikov A.S. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i zdorove» – Kursk scientific and practical messenger «Man and health»*, 2011, no. 1, pp. 30–35.
6. Ratovskaya O.U., Nikulin S.U., Matushin G.V., Kuznetsov A.P. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal – Siberian Journal of Medical*, 2010, vol. 25, no. 4, pp. 102–105.
7. Tornuev Yu.V., Hachatrian A.P. *Vestnik TGPU – Herald TGPU*, 2010, no. 3, pp. 60–62.
8. Tornuev Yu.V., Koldysheva E.V., Lapii G.A., Balakhnin S.V., Bushmanova G.M., Preobrazhenskaya V.K. *Fundamentalnye issledovaniya – Fundamental research*, 2013, no. 6, pp. 1164–1167.
9. Shabalin A.V., Gulyaeva E.N., Torochina E.E., Aerokshanskaya E.V., Kovalenko O.V., Mishkin C.V., Krikovtsev A.S. *Kardiologia – Cardiology*, 2005, no. 8, pp. 45–46.
10. Michel I.Y., Brandstatter H., Gaspoz J.M. et al. *Rev. Med. Suisse*, 2009, Vol. 218, no. 5, pp. 1876–1880.
11. Schoeller D.A. *Annals of the New York Academy of sciences*, 2000, Vol. 904, pp. 159–162.
12. Sternfeld B., Ngo L., Satariano W.A., Tager B. *Am. J. Epidemiol.*, 2002, Vol. 156, no. 2, pp. 110–121.

Рецензенты:

Волков А.М., д.м.н., заведующий лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии, ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск;

Сидорова Л.Д., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 06.10.2014.

УДК 61. 616-71

ВОЗМОЖНОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ С ПОМОЩЬЮ ГИДРОМАНЖЕТНОГО ТОНОМЕТРА

Родина О.П., Моисеева И.Я., Геращенко С.И., Геращенко М.С., Водопьянова О.А.

ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: mpo@list.ru

В статье обозначена значимость состояния сосудистого русла при артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваниях. Особо отмечено значение артериальной ригидности и способа ее изучения с помощью измерения скорости пульсовой волны. Приведены методы измерения данного показателя, обозначены проблемы, существующие при использовании современных методик. В качестве способа решения данных проблем рассмотрена новая отечественная разработка, совмещающая в себе возможность измерения уровня артериального давления и скорости пульсовой волны. Гидроманжетный тонометр, обладающий большей чувствительностью по сравнению с пневмоманжетой, позволит локально и технически просто измерить скорость пульсовой волны на периферических артериях в амбулаторных и стационарных условиях. Данный тонометр может быть использован для диагностики и контроля за уровнем артериального давления и скоростью пульсовой волны при оценке эффективности антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, артериальная ригидность, скорость пульсовой волны, гидроманжетный тонометр

POSSIBILITIES OF MODELLING OF SOME HAEMODYNAMIC PROCESSES BY HYDROCUFF TONOMETER USING

Rodina O.P., Moiseeva I.Y., Geraschenko S.I., Geraschenko M.S., Vodopyanova O.A.

FSGFE «Penza State University» Penza, e-mail: mpo@list.ru

This article is designating the importance of a vascular channel condition at an arterial hypertension and other cardiovascular diseases. The value of arterial rigiding and a way of its studying by pulse waves speed measurement are especially noted. Methods of measurement of the given indicator are resulted and problems existing at use of modern techniques are designated. The new domestic research which combining the possibility of arterial pressure level and pulse wave speed measurements is considered as a way of given problems decision. The hydrocuff tonometer possess with wider sensitivity in comparison to a pneumocuff. This will allow to simple measurement of pulse waves speed as locally and technically on peripheral arteries in out-patient and stationary conditions. The given tonometer can be used for diagnostics and control of arterial pressure level and pulse waves speed control at an antihypertensia therapies efficiency estimation.

Keywords: arterial hypertension, arterial pressure, arterial rigiding, pulse wave speed, hydrocuff tonometer

В последние годы у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при оценке степени сердечно-сосудистого риска (ССР) наряду с традиционным контролем уровня артериального давления (АД) широко используются показатели, отражающие состояние магистральных сосудов. При данном заболевании эндотелиальный дисбаланс инициирует процесс ремоделирования сосудов, приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки и ухудшает ее демпфирующие свойства. С этим ассоциируется риск повреждения эндотелиальной выстилки артерий, что в свою очередь провоцирует запуск механизмов развития атеросклероза [9, 13].

К показателям, характеризующим свойства сосудистой системы в целом и отдельных сосудов в частности, относятся:

- периферическое сопротивление току крови;
- скорость пульсовой волны (СПВ);
- податливость сосуда;
- диаметр артерии в систолу и диастолу [2].

С практической точки зрения наиболее востребованным критерием оказалась СПВ, отражающая степень артериальной ригидности (АР). Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны – это «золотой стандарт» измерения аортальной жесткости. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали тесную зависимость между частотой развития сердечно-сосудистых осложнений и состоянием магистральных сосудов у больных АГ [5, 8, 10]. Имеются сведения о том, что АР является более сильным прогностическим фактором риска у пациентов с АГ, чем каждый из «классических» факторов риска. АР рассматривается как целесообразный тест для оценки ССР, в первую очередь для пациентов, у которых поражение органов-мишеней не выявлено при обычных исследованиях, что отражено в Рекомендациях Европейского Общества по изучению АГ [1].

Установлено, что феномен жесткости крупных артерий и отражения пульсовой волны являются самыми важными пато-

физиологическими детерминантами изолированной систолической АГ и возрастания пульсового давления при старении. По результатам измерения жесткости артерий значительная часть больных из группы среднего риска может быть реклассифицирована в группы более высокого или более низкого ССР [12].

По-видимому, важное значение может иметь анализ динамики показателей АР у здоровых людей как фактора риска АГ в будущем и на фоне АГТ у страдающих данным заболеванием как критерий эффективности лечения [1].

Область использования СПВ намного шире, ведь ее повышение можно рассматривать как фактор риска при хронической сердечной недостаточности (ХСН), создающий неблагоприятные условия для реализации систолической функции сердца [14]. Ряд авторов рассматривает увеличение данного показателя как признак субклинического коронарного атеросклероза и считает обоснованным использовать этот признак (биомаркер) как независимый фактор риска ИБС, обнаружение которого особенно важно для пациентов, у которых заболевание протекает бессимптомно [4].

Методы оценки СПВ и эндотелиальной функции базируются на ультразвуковых и пульсовых методиках. Отметим, что ультразвуковые методики основаны на измерении толщины и относительного приращения диаметра артерии на локальном участке, которое составляет всего несколько процентов от исходного, что налагает ограничения и ухудшает точность и воспроизводимость данной методики. Участие врача в процессе обследования и стоимость аппаратуры обуславливают к тому же высокую себестоимость технологии. Поэтому оценка эластичности сосудов на основе пульсовых методик по ряду методических и экономических особенностей более предпочтительна [13].

Однако и данный способ не лишен недостатков, и ряд вопросов требует решения. В частности, при сопоставлении результатов измерения СПВ в одной и той же группе пациентов известными приборами Complior, Arteriograph, Sphygmocor разбежка результатов измерения достигает 24,7% [13]. По мнению некоторых авторов, на это влияет субъективная ошибка, сопряженная с распознаванием размытой точки на кривой, принимаемой за «начало волны». Кроме того, все исследователи косвенно измеряют длину артериального сосуда по поверхности тела [13]. Это создает определенные трудности и привносит ошибку в расчеты. Так, например, в недавно вышедшем согласительном заявлении поро-

говое значение СПВ было скорректировано до 10 м/с, с учетом непосредственного расстояния от сонных до бедренных артерий и принимая во внимание на 20% более короткое истинное анатомическое расстояние, которое проходит волна давления (т.е., $0,8 \times 12$ м/с или 10 м/с) [12].

Как известно, в современной практике самыми распространенными приборами для измерения АД являются осциллометрические тонометры. Анализ осциллометрической кривой, наряду с определением показателей АД, позволяет получить ценную дополнительную информацию в отношении жесткости сосудистой стенки. Не менее важным является возможность объединения в одном приборе двух методик, что облегчает диагностический процесс и оценку эффекта терапии у пациентов с АГ [1].

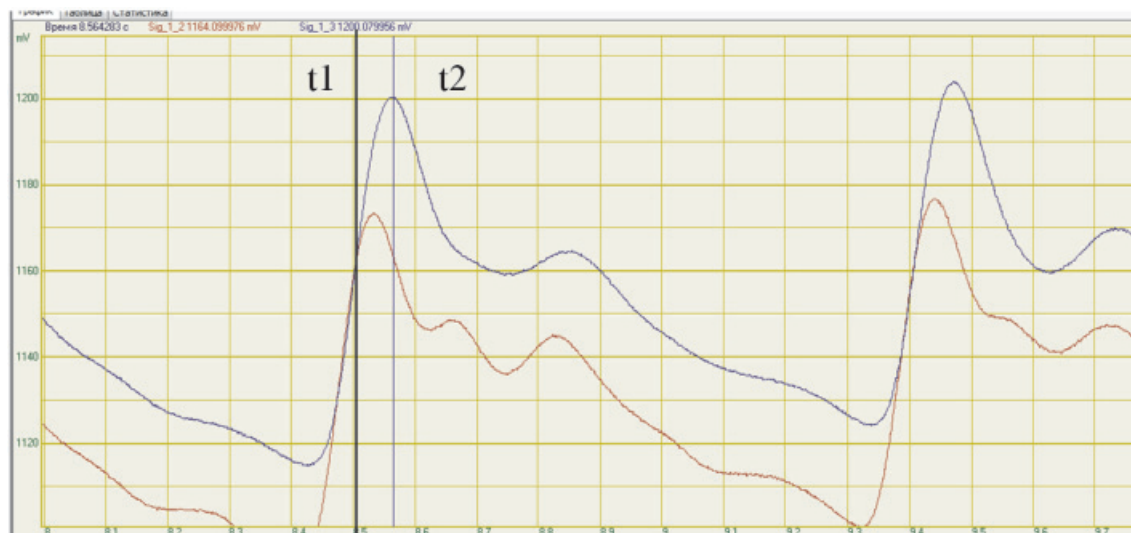
Вышеперечисленным требованиям соответствует новая отечественная разработка, представляющая собой электронный осциллометрический тонометр, содержащий компрессионную манжету, датчик давления, блоки регистрации и индикации, источник давления пульса, блок управления источника давления, дифференциальный усилитель, отличающийся тем, что в него введены второй датчик давления, второй блок управления источника давления. В приборе компрессионная манжета выполнена двухкамерной, а в качестве рабочего тела введена жидкость, причем датчики давления входами связаны с первой и второй камерами компрессионной манжеты и выходами блоков управления источника давления соответственно, а выходами – с дифференциальным усилителем, выход которого соединен со входом блока регистрации, который в свою очередь связан с блоком индикации, при этом источник давления пульса содержит резервуар с заданным объемом жидкости и грушу для подачи давления [3].

Еще в 1880 г. немецкий физиолог Иоганн Догиль использовал аппарат, заполненный водой, изучая влияние музыки на кровяное давление [7]. Преимущество конструкции состоит в том, что для увеличения уровня сигнала пульсовых колебаний (и, как следствие, повышения точности измерения АД) пульсовые колебания артерии воспринимаются датчиком через полость, заполненную жидкостью. В отличие от пневматических манжет жидкость в данной манжете является несжимаемой средой и лучшим проводником осцилляций. Особенности конструкции обуславливают более высокий уровень выходного сигнала датчика пульсаций давления.

Нахождение значения скорости пульсовой волны с помощью гидроманжеты

основано на определении разности времени формирования пиков осцилляций в камерах манжеты. На рисунке показано совмещение кривых давления в верхней и нижней камерах гидроманжеты при прохождении пульсовой волны. В верхней ка-

мере пик амплитуды наступает в момент времени t_1 , в нижней в момент t_2 . Наличие временной задержки $t_2 - t_1$ позволяет находить значение скорости пульсовой волны при известном межцентровом расстоянии камер манжеты.



Совмещение кривых давления в верхней и нижней камерах гидроманжеты при прохождении пульсовой волны

Учитывая наиболее частую локализацию атеросклеротических поражений, особое диагностическое значение имеет измерение АД и СПВ на нижних конечностях. Обнаружение разницы в величине пульсовых волн на правой и левой ногах является неспецифическим признаком поражения аорты и ее ветвей, в частности бедренной артерии [6].

Таким образом, несмотря на определенный прогресс в развитии рассматриваемой медицинской аппаратуры, существует острая потребность в ее дальнейшем совершенствовании в направлении повышения быстродействия, снижения стоимости, улучшения других метрологических характеристик и прежде всего – снижения погрешности от искажения естественных процессов в организме в результате воздействия на него средства измерения. Существование большого числа методов и устройств, предназначенных для измерения АД (как показывает анализ патентной литературы, каждый год к ним добавляются в среднем около 30 новых технических решений), означает, что в настоящее время в мире не существует не только идеального неинвазивного автоматического измерителя АД, но даже просто хорошего универсального прибора, применимого в широком клиническом диапазоне [11].

В качестве перспективной универсальной отечественной разработки можно рассматривать тонометр с гидроманжетой, позволяющий контролировать не только АД в амбулаторных и стационарных условиях, но и СПВ. К преимуществам данного тонометра относятся: высокая чувствительность гидроманжеты, отсутствие необходимости определения длины пути прохождения пульсовой волны при расчете СПВ, удобство и доступность устройства. Данный тонометр может быть использован для диагностики и контроля за уровнем АД и СПВ при оценке эффективности антигипертензивной терапии.

Список литературы

1. Абирова Э.С. Использование комплексного осциллометрического мониторинга артериального давления и показателей артериальной ригидности для оценки эффекта антигипертензивной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 26 с.
2. АПКО-8-РИЦ. Анализатор параметров сердечного выброса и артериального давления осциллометрический: метод. рекомендации. – ВЕЦИТ, 2006. – 35 с.
3. Геращенко М.С. Тонометр Геращенко // Патент на полезную модель № :104437. – 2011. [Электронный ресурс]. URL: <http://bankpatentov.ru/node/78436> (дата обращения 7.05.2014).
4. Гурфинкель Ю.И. Исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2.

[Электронный ресурс]. URL: <http://www.ckb-rzd.ru/php/content.php?id=1636> (дата обращения 17.08.2014).

5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Кардиология. – 2010. – № 3. – С. 5–26;

6. Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы): монография. – 2010. – 651 с.

7. Манвелов Л.С. Артериальное давление измеряйте правильно // Наука и жизнь. – 2007. – № 10. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.nkj.ru/archive/articles/11810/> (дата обращения 17.08.2014).

8. Матросова И.Б., Борисочева Н.В., Олейников В.Э. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) – новый неинвазивный параметр оценки сосудистой ригидности // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – № 2. – С. 90–101.

9. Матросова И.Б., Елисеева И.В., Борисова Н.А., Гусак-овская Л.И., Олейников В.Э. Механизмы сосудистого ремоделирования при гипертензии и метаболическом синдроме // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 1. – С. 45–54.

10. Мельникова Л.В. Структурно-функциональные свойства артерий мышечного типа при артериальной гипертензии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 2. – С. 3–10.

11. Писарев А.П. Моделирование взаимодействия объекта и средства измерения для совершенствования тонометров и термометров: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Пенза: Пензенский гос. ун-т, 2004. – 23 с.

12. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – С. 5–92.

13. Фролов А.В. Прямая и отраженная пульсовые волны: методы исследования // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 5 (06). – С. 99–108.

14. Яровая Е.С., Кастанаян А.А., Иванов И.В. Влияние сосудистого ремоделирования на прогрессирование хронической сердечной недостаточности ишемического генеза // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 431–436.

References

1. Abirova A.S. The Use of integrated oscillometric ambulatory blood pressure and arterial rigidity to assess the effect of antihypertensive therapy: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2011, 26 p.

2. APCO-8-RIC. Analyzer parameters cardiac output and blood pressure oscillometric: method. recommendations. VECIT, 2006, 35 p.

3. Geraschenko M.S. Tonometr Geraschenko, Patent na poleznuyu model no. 104437, 2011, available at: bankpatentov.ru/node/78436 (accessed 17 August 2014).

4. Gurfinkel S.C. Russian cardiology journal, 2009, no. 2, available at: www.ckb-rzd.ru/php/content.php?id=1636 (accessed 17 August 2014).

5. Diagnostika i lechenie arterialnoy hipertenzii, Kardiologiya, 2010, no. 3, pp. 5–26.

6. Hooks N.N., Nikolaev E.N., Poles V.P. Coronary heart disease (modern aspects of clinic, diagnostics, treatment, prophylaxis, medical examination): monograph, 2010, 651 p.

7. Manvelov P.S. Science and life, 2007, no. 10. available at: www.nkj.ru/archive/articles/11810/ (accessed 17 August 2014).

8. Matrosova I.B., Borisocheva N.V., Olejnikov V.E. News of higher educational institutions. The Volga region. Medical science, 2009, no. 2, pp. 90–101.

9. Matrosova I.B., Eliseeva I. V., Borisova N. A., Guskovskaya L. I., Olejnikov V. E. The Volga region. Medical science, 2008, no. 1, pp. 45–54.

10. Melnikova, L.C. News of higher educational institutions. The Volga region. Medical science, 2011, no. 2, pp. 3–10.

11. Pisarev A.P. Modelirovanie vzaimodeystviya ob'ekta i sredstva izmereniya dlya sovershenstvovaniya tonometrov i termometrov: avtoref. dis. ... kand. tehn. nauk. – Penza: Penzenskiy gos. un-t, 2004. 23 p.

12. Rekomendatsii po lecheniyu arterialnoy hipertenzii. ESH/ESC 2013, Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2014, no. 1 (105). pp. 5–92.

13. Frolov A.V. Cardiology in Belarus, 2009, no. 5 (06), pp. 99–108.

14. Yarovov Y.S., Castaman A.A., Ivanov I.V. Fundamental research, 2012, no. 7. pp. 431–436.

Рецензенты:

Иванов А.И., д.т.н., профессор, начальник лаборатории биометрических и нейросетевых технологий, ОАО «Пензенский научно-исследовательский электротехнический институт», г. Пенза;

Инчина В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом фармацевтической технологии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 10.10.2014.

УДК 616.381-002-092. 9-085.273.2

РОЛЬ НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПЕЧЕНИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А., Исаков И.Д.,
Исакова А.В., Каширина Е.П.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Уфа, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Роль нитроксидазной системы в механизмах регуляции окислительного стресса при перитоните недостаточно изучена, поэтому целью работы явилось исследование изменений показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в печени крыс с экспериментальным перитонитом в условиях модуляции L-аргинин-NO системы. Эксперименты проведены на крысах-самцах, у которых моделировали перитонит путем внутрибрюшинного введения 10% каловой взвеси в дозе 1,0 мл на 100 г массы. Модуляцию пути L-аргинин – NO осуществляли путем внутримышечного ежедневного введения ингибиторов NO-синтазы (NOS) в дозе 10 мг/кг с момента моделирования перитонита: неселективного ингибитора NOS – N-nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME; «Sigma») и селективного ингибитора индуцибельной NOS (iNOS) – S-methylisothiourea (S-MT). При развитии воспалительного процесса в брюшной полости усиливаются окислительные процессы в печени, что при недостаточности системы антиоксидантной защиты ведет к развитию «окислительного и нитрозилирующего стресса», являющегося одним из основных механизмов ее повреждения, что подтверждается ростом активности органоспецифического фермента – урокиназы. Применение блокаторов NO-синтазы – L-NAME и S-MT свидетельствуют о том, что ингибирование индуцибельной NOS не влияет на окислительные процессы и степень повреждения печени, незначительно увеличивая выживаемость животных, а ингибирование продукции оксида азота при применении L-NAME увеличивает генерацию супероксидного анион-радикала в печени, что на фоне сниженной активности супероксиддисмутазы и содержания восстановленного глутатиона усиливает повреждение печени. Увеличение смертности среди крыс, получавших L-NAME, свидетельствует о значении оксида азота, образуемого конститутивной NOS, в защите эндотелиальных клеток от окислительного повреждения.

Ключевые слова: оксид азота, нитрозотиолы, свободно-радикальное окисление, печень, перитонит, крысы

THE ROLE OF THE NITROXIDERGIC SYSTEM IN OXIDATIVE STRESS REGULATION IN THE RAT LIVER WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS

Srubilin D.V., Enukeev D.A., Myshkin V.A., Isakov I.D., Isakova A.V., Kashirina E.P.

Bashkirian State medical University, Ufa, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

The role of the nitroxidergic system in oxidative stress regulation mechanisms induced by peritonitis has not been completely elucidated. Thus, the aim of the present study is to investigate changes in lipid peroxidation and antioxidant protection in the rat liver with experimental peritonitis under the conditions of L-Arginine-NO system modulation. Experiments were performed on male rats with peritonitis modulated by administration of 10% fecal suspension at a dose of 1,0 ml per 100 g of mass. The L-Arginine-NO system modulation was performed by daily intramuscular administration of nitric oxide (NO) synthase (NOS) at a dose of 10 mg/kg from the moment of peritonitis modeling: nonselective inhibitor NOS – N-nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME; «Sigma») and selective inhibitor of inducible NOS (iNOS) – S-methylisothiourea (S-MT). With an inflammation process development in the abdominal cavity, oxidative processes intensify in the liver. With poor antioxidant protection, it causes the development of «oxidative and nitrotilizing stress» which is one of major mechanisms of its damage. This is confirmed by an increased activity of urokinase – an organospecific enzyme. The use of NO synthase – L-NAME и S-MT blockers confirms that inducible NOS inhibition does not impact on oxidative processes and the liver damage level insignificantly increasing animal survival, whilst, nitrogen oxide product inhibition with the L-NAME use increases generation of superoxide anion-radical in the liver. With a decreased activity of superoxidismutase and the content of restored glutathione it increases the liver damage. An increase in mortality rate among rats who received L-NAME confirms the role of nitrogen oxide formed by the constitutive NOS in the protection of endothelial cells from oxidative damage.

Keywords: nitrogen oxide, nitrosothiols, free radical oxidation, liver, peritonitis, rats

Перитонит представляет собой комплекс тяжелых патофизиологических реакций с нарушением функционирования всех систем организма. По современным представлениям важная роль в патогенезе перитонита принадлежит нарушениям прооксидантно-антиоксидантного равновесия [1, 11, 12]. Интенсификация прооксидантных процессов, превышающая возможности ан-

тиоксидантных систем защиты предотвратить эти процессы, служит основным механизмом развития окислительного стресса. В организме образование оксида азота (NO) осуществляется NO-синтазой (NOS), которая представлена конститутивными изоформами (nNOS, cNOS) и индуцибельной изоформой iNOS. В физиологических условиях образование оксида азота происходит

в небольших количествах за счет функционирования конститутивных изоформ, а при воспалительных процессах в организме индуцируется iNOS, что приводит к значительному усилению синтеза оксида азота [15]. В условиях окислительного стресса повышается интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ), вследствие этого значительная часть оксида азота может расходоваться на реакции с липидными радикалами, что в свою очередь может способствовать обрыванию цепи свободно-радикального окисления липидов [2]. С другой стороны, реакция оксида азота с супероксидным анион-радикалом приводит к усилению образования пероксинитрита, который может вызвать значительные повреждения ДНК, углеводов, белков [25]. Рядом авторов установлено, что неспецифическое ингибирование NOS при эндотоксемии вызывает прогрессирующее повреждение печени, свидетельствующее о том, что образующийся локально при системном воспалении NO играет защитную роль в печени [21]. Другие ученые, изучая роль специфических изоформ iNOS, установили факты прямого гепатотоксического воздействия NO при эндотоксемии [20]. Роль нитроксидергической системы в механизмах регуляции окислительного стресса при экспериментальном перитоните недостаточно изучена.

Целью работы явилось исследование изменений показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в печени крыс с экспериментальным перитонитом в условиях модуляции L-аргинин-NO системы.

Материалы и методы исследования

Проведены эксперименты с использованием 64 белых половозрелых, неинбредных крыс-самцов массой 220–250 г. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.83 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.03 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Правила по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных». Животные были разделены на 4 группы по 8 крыс в каждой группе. Крысам 1-й группы (ложнооперированные крысы, контроль) внутрибрюшинно вводили стерильный физиологический раствор. У крыс 2, 3, 4 групп моделировали перитонит. Перитонит у животных воспроизводили путем внутрибрюшинного введения 10% каловой взвеси в дозе 1,0 мл на 100 г массы. Через 8 часов после введения каловой взвеси у всех животных развивались симптомы перитонита: вялость, заторможенность, отказ от пищи, учащенное дыхание, вздутие живота. У крыс 2, 3, 4 групп с целью лечения перитонита через 8 часов после введения каловой взвеси выполняли лапаротомию, оценивали возникшие патологические изменения в брюшной полости и санировали ее. В течение эксперимента все группы животных при остром перитоните получали подкожно физиологический раствор в суточной дозе 40 мл на

кг. На животных 2-й группы изучали изменения, происходящие при динамическом развитии перитонита без введения ингибиторов NOS. Модуляцию пути L-аргинин – NO осуществляли путем внутримышечного ежедневного введения ингибиторов NOS в дозе 10 мг/кг с момента моделирования перитонита: неспецифического ингибитора NOS – N-nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME; «Sigma») у крыс 3-й группы и селективного ингибитора индуцибельной NOS (iNOS) – S-methylisothiourea (S-MT) у крыс 4 группы. Животных выводили из эксперимента на 1-е, 3-е и 5-е сутки после операции. Для обезболивания использовали эфир для наркоза. Выводили животных из опыта путем декапитации. Объектом биохимических исследований служили печень и плазма крови.

Для изучения состояния процессов липопероксидации определяли содержание диеновых конъюгатов [4] и малонового диальдегида, используя метод М. Mihara (1980), заключающийся в образовании окрашенного комплекса при взаимодействии продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с тиобарбитуровой кислотой, с помощью стандартного набора фирмы Агат-Мед (Россия). Одновременно с продуктами ПОЛ определяли активность ферментов антиоксидантной защиты: каталазы [5], супероксиддисмутазы [13], а также содержание восстановленного глутатиона, учитывая его способность реагировать с избытком аллоксана с образованием соединения, имеющего максимум поглощения при длине волны 305 нм.

О содержании оксида азота в плазме крови судили по количеству стабильных конечных метаболитов NO, а именно $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^- (\text{UNO}_x)$. Принцип метода заключается в одномоментном восстановлении нитратов в нитриты в присутствии VCl_3 и реакции диазотирования образовавшимся нитритом сульфаниламида с развитием розовой окраски [9]. Для определения S-нитрозотиолов применили метод, основанный на спектрофотометрическом измерении нитрита в плазме крови до и после добавления Hg(II) , которая специфически разрушает S–N связи и катализирует высвобождение из S-нитрозотиолов оксида азота [22]. Для определения генерации супероксиданиона в печени использовали метод, предложенный в работе [3]. Степень повреждения печени оценивали по активности специфического фермента – сывороточной урокиназы, которая встречается только в печени позвоночных и в норме как в крови, так и в других органах не обнаруживается [7].

Обработку полученных результатов проводили с применением методов вариационной статистики. После проверки нормальности распределения изучаемых параметров в сравниваемых группах тестом Шапиро – Уилка определяли средние величины (M), ошибку средних величин (m). Оценку достоверности проводили по критерию Стьюдента (t). Минимальный уровень статистической значимости различий верифицировали при $p < 0,05$. Математическую обработку выполняли на компьютере с применением программного обеспечения Microsoft Excel и программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования проведены в 2 этапа. На первом этапе исследовали активность процессов ПОЛ, систему антиоксидантной защиты печени, суммарное содержание

нитритов, нитратов и нитрозотиолов в плазме крови, а также оценивали степень повреждения печени при экспериментальном перитоните. На втором этапе изучали вышеприведенные показатели при применении неселективного ингибитора NOS – N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME), а также селективного ингибитора индуци-

бельной NOS – S-метилизотиомочевин. Как следует из данных таблицы, при развитии воспалительного процесса в брюшной полости происходит накопление продуктов ПОЛ в ткани печени, причем проведенная лечебная санация брюшной полости значительно не уменьшила выраженности окислительного стресса.

Влияние модуляции синтеза оксида азота на показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты в печени, содержания стабильных метаболитов оксида азота и S-нитрозотиолов в плазме крови у крыс при перитоните ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Интактные животные ($n = 8$)	Группы животных ($n = 8$ в группе)	Значение показателей на этапах исследования (от момента моделирования)		
			1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки
ДК, ($\lambda = 232$) усл.ед. на 1 г ткани	$1,9 \pm 0,18$	2-я группа 3-я группа 4-я группа	$3,71 \pm 0,15^*$ $3,76 \pm 0,19^*$ $3,38 \pm 0,16^*$	$2,95 \pm 0,12^*$ $3,23 \pm 0,14^*$ $2,83 \pm 0,15^*$	$3,32 \pm 0,19^*$ $3,83 \pm 0,17^{*\wedge}$ $3,08 \pm 0,2^*$
МДА мкмоль на 1 г ткани	281 ± 14	2-я группа 3-я группа 4-я группа	$535,3 \pm 23,1^*$ $498,3 \pm 20,6^*$ $521,5 \pm 16,3^*$	$449,4 \pm 27,8^*$ $481,3 \pm 22,4^*$ $464,3 \pm 15,9^*$	$577,7 \pm 25,4^*$ $617,5 \pm 23,3^*$ $594,7 \pm 14,3^*$
СОД, усл.ед. на 1 мг белка	$41,1 \pm 2,5$	2-я группа 3-я группа 4-я группа	$48,2 \pm 2,9$ $48,9 \pm 1,6^*$ $49,9 \pm 1,9^*$	$50,8 \pm 2,5^*$ $48,5 \pm 1,5^*$ $50,6 \pm 2,1^*$	$31,7 \pm 2,6^*$ $24,9 \pm 2,0^{*\wedge}$ $36,5 \pm 3,2^*$
Каталаза, мМоль в мин на 1 мг белка	$214,8 \pm 6,2$	2-я группа 3-я группа 4-я группа	$181,3 \pm 9,6^*$ $185,3 \pm 6,2^*$ $187,2 \pm 5,5^*$	$174,5 \pm 12,2^*$ $180,8 \pm 8,1^*$ $176,2 \pm 7,8^*$	$153,7 \pm 5,1^*$ $156,1 \pm 5,9^*$ $154,0 \pm 5,8^*$
Восстановленный глутатион, мг %	$149 \pm 5,3$	2-я группа 3-я группа 4-я группа	$133,9 \pm 6,2^*$ $118,3 \pm 7,8^*$ $141,2 \pm 7,5$	$129,1 \pm 9,7^*$ $110,0 \pm 7,4^*$ $140,3 \pm 6,5$	$106,8 \pm 7,3^*$ $78,1 \pm 7,0^{*\wedge}$ $109,8 \pm 6,2^*$
Коэффициент МДА/ДК	$147,9 \pm 4,4$	2-я группа 3-я группа 4-я группа	$144,3 \pm 4,1$ $132,5 \pm 5,2$ $154,3 \pm 3,9$	$152,3 \pm 5,7$ $149,0 \pm 4,8$ $164,1 \pm 6,8$	$174,0 \pm 6,6^*$ $161,2 \pm 5,6$ $193,1 \pm 4,7^{*\wedge}$
Содержание UNO_x в плазме крови, мкмоль/л	$17,6 \pm 0,4$	2-я группа 3-я группа 4-я группа	$101,8 \pm 6,2^*$ $89,2 \pm 8,1^*$ $98,5 \pm 8,4^*$	$53,5 \pm 4,4^*$ $56,2 \pm 5,8^*$ $53,2 \pm 5,1^*$	$64,5 \pm 5,9^*$ $53,5 \pm 5,0^*$ $68,1 \pm 4,7^*$
Содержание S-нитрозотиолов в плазме крови, нмоль/л	$1015 \pm 54,7$	2-я группа 3-я группа 4-я группа	$3287,3 \pm 155,1^*$ $2389,4 \pm 120,2^{*\wedge}$ $2671,5 \pm 95,2^{*\wedge}$	$2028,6 \pm 108,5^*$ $1560,6 \pm 86,3^{*\wedge}$ $1333,7 \pm 146,9^{\wedge}$	$3278,8 \pm 103,8^*$ $3089,3 \pm 121,7^*$ $2278,3 \pm 104,8^{*\wedge}$

Примечания: * – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными.
 $\wedge$ – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со 2-й группой на определенные сутки эксперимента.

Содержание диеновых конъюгатов (ДК) гидроперекиси ненасыщенных жирных кислот, являющихся первичными молекулярными продуктами ПОЛ, у крыс второй группы через 24 часа после моделирования патологического процесса увеличивалось на 195,2% ($p < 0,05$), а накопление малонового диальдегида (МДА), относящегося к поздним продуктам перекисидации, увеличивалось на 190,5% ($p < 0,05$). На 5 сутки эксперимента количество ДК несколько снижается, а содержание МДА возрастает, что находит отражение в увеличении коэффициента МДА/ДК и свидетельствует о на-

растающем переходе первичных продуктов ПОЛ в промежуточные и конечные.

Поскольку первичные и вторичные продукты ПОЛ оказывают выраженное повреждающее действие, в организме существуют регуляторные механизмы, ограничивающие накопление высокотоксичных продуктов. Ведущую роль в регуляции ПОЛ играют антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза [23]. СОД катализирует реакцию взаимодействия двух супероксидных радикалов с образованием перекиси водорода и молекулярного кислорода, конкурируя с оксидом азота,

поскольку скорость реакции NO с супероксиданионом в три раза выше, чем скорость реакции супероксиданиона с СОД [14]. В свою очередь перекись водорода может быть использована фагоцитами для синтеза гипохлорида, обладающего бактерицидным действием, либо диффундировать в клетки и разрушаться там каталазой и глутатионпероксидазой, либо в присутствии Fe^{+2} разрушаться с образованием гидроксильного радикала. Проведенные исследования установили повышение активности СОД в печени в 1-е и 3-е сутки на 17,3% ($p < 0,05$) и 23,6% ($p < 0,05$) соответственно, что свидетельствует о мобилизации защитно-приспособительных механизмов, связанных с избыточной продукцией супероксидного аниона-радикала. Избыточная активность СОД ведет к повышенному образованию перекиси водорода. При этом по нашим данным не происходит параллельного увеличения активности каталазы, что может быть связано с повышенной концентрацией водородных ионов, приводящих к возникновению протонированных форм ферментов, обладающих измененной каталитической активностью. В то же время на 5 сутки на фоне сохраняющегося высокого уровня продуктов ПОЛ активность мембраносвязанной СОД, ключевого компонента антиоксидантной защиты, снижалась на 22,9% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем и на 37,6% ($p < 0,05$) по сравнению с данными 3-х суток. Торможение активности СОД во многом связано с избытком перекиси водорода, накапливающейся к 5 суткам вследствие сохраняющегося дефекта каталазы и снижения активности глутатионного звена антиоксидантной защиты. В эти же сроки

снижалось и содержание восстановленного глутатиона на 28,3% ($p < 0,05$). Глутатион участвует как в индуцированной глутатионпероксидазной реакции, так и в поддержании восстановленного состояния сульфгидрильных групп белковых молекул, редокс-статуса аскорбата и клетки в целом.

При развитии экспериментального перитонита происходило значительное увеличение продукции оксида азота, о чем свидетельствовало более чем 3-кратное повышение содержания суммы его стабильных метаболитов в плазме крови. Разнообразная функциональная активность оксида азота предполагает наличие своеобразных переносчиков, способных потенцировать его биологические эффекты. По современным представлениям, в качестве таких соединений выступают S-нитрозотиолы (RSNO) со структурой $R-S-N=O$, в которых NO ковалентно связан с SH-группами белков и низкомолекулярными тиолами, например, глутатионом [17]. Как видно из данных, представленных в таблице, при экспериментальном перитоните значительно изменяется содержание S-нитрозотиолов в плазме крови.

Развивающиеся окислительный и нитролизующий стрессы являются одним из основных механизмов повреждения печени, что подтверждается ростом активности ее органоспецифического фермента – уруканиназы, с помощью которого можно обнаружить и выявить степень поражения печени (рис. 1). В норме как в крови, так и в других тканях этот фермент не обнаруживается и обнаружение уруканиназной активности у крыс 2-й группы является ранним проявлением патологического процесса в печени.

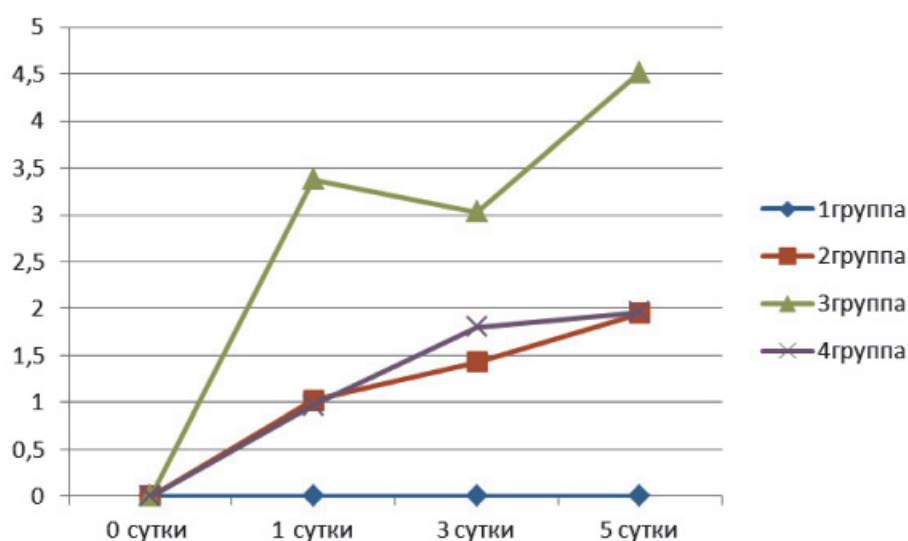


Рис. 1. Влияние модуляции синтеза оксида азота на активность уруканиназы (нмоль/с·л) в печени у крыс при перитоните ($n = 8$ в каждой группе)

Активные формы азота и кислорода могут реагировать со многими молекулами-мишенями по разным механизмам и относительное равновесие между этими реакциями является ключевым для определения роли NO в содействии окислительному стрессу, либо в защите от него [19]. В последнее десятилетие оксиду азота (NO) как одному из важных медиаторов различных физиологических и патологических процессов, в том числе и в печени, уделяется пристальное внимание, однако окончательно не установлено, в какие процессы, гепатодеструкции или гепатопротекции, он вовлечен. Учитывая данные обстоятельства, представляло интерес изучение влияния ингибирования образования оксида азота в организме на процессы пероксидации липидов, состояние системы антиоксидантной защиты печени у животных с экспериментальным перитонитом.

У крыс 3-й группы применение L-NAME не оказывало существенного влияния на течение процессов ПОЛ и состояние ферментного звена антиоксидантной системы, однако на 5 сутки перитонита количество ДК и МДА статистически достоверно возрастало на 102 % ($p < 0,05$) и 119,8 % ($p < 0,05$) соответственно. Данное обстоятельство можно объяснить существенным снижением активности СОД и содержания восстановленного глутатиона в эти сроки. С целью выявления роли индуцибельной NOS в окислительных процессах при экспериментальном перитоните проведены эксперименты с введением ее ингибитора S-MT животным 4-й группы. Результаты исследования, представленные в таблице, свидетельствуют о незначительном снижении уровня продуктов ПОЛ, без изменения факторов антиоксидантной защиты в сравнении с животными 2-й группы.

Применение блокаторов NO-синтаз – L-NAME и S-MT – привело к незначительному снижению образования NO. Изменения в содержании S-нитрозотиолов были более значительными: у животных на фоне применения L-NAME и S-MT уменьшение концентрации S-нитрозотиолов составило 72,7 % ($p < 0,05$) и 81,3 % ($p < 0,05$) соответственно в 1-е сутки эксперимента в сравнении со 2 группой животных. Более выраженное снижение S-нитрозотиолов отражают процессы распада этих соединений, в результате чего повышается содержание в плазме суммы стабильных метаболитов оксида азота, синтез которых блокировался при применении L-NAME и S-MT. Важная роль в этом процессе принадлежит СОД, которая в присутствии восстановленного глутатиона способна катализировать разло-

жение S-нитрозотиолов, индуцируя продолжительную генерацию оксида азота [10]. Вероятно, данным обстоятельством объясняется более выраженное уменьшение концентрации метаболитов оксида азота и более высокое содержание S-нитрозотиолов у животных 3 группы на 5 сутки экспериментального перитонита.

С одной стороны, уменьшение концентрации нитрозотиолов для поддержания уровня оксида азота в крови имеет приспособительное значение, так как оксид азота нейтрализует липидные радикалы, но, с другой стороны, при низком уровне СОД очевидна возможность образования пероксинитрита и токсических проявлений. Образование пероксинитрита в значительной степени зависит от редокс-состояния клетки, которое определяется соотношением восстановленных и окисленных форм соединений: восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона; НАДН и НАД⁺; НАДФН и НАДФ⁺. Schafer F. и Buettner G. полагают, что редокс-потенциал сопряженных окислительно-восстановительных реакций, протекающих в клетке, в соответствии с уравнением Нернста определяется восстанавливающей способностью субстратов этих редокс-пар и величиной половинного восстановительного потенциала клетки. Половинный восстановительный потенциал клетки в значительной мере зависит от концентрации в ней восстановленного глутатиона [24]. В проведенных исследованиях у крыс 3 группы на 5 сутки экспериментального перитонита отмечается значительное снижение активности СОД на 60,6 % ($p < 0,05$), а также содержания восстановленного глутатиона на 52,4 % ($p < 0,05$). Учитывая вышеизложенное, рассматривать пути реализации эффектов NO без учета активности СОД с современных позиций неверно.

Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют об увеличении повреждения печени у животных 3 группы, получавших L-NAME, определяемой по активности урокиназы, уровень которой к 5-м суткам возрастал в 4,52 раз ($p < 0,05$). С другой стороны, у крыс 4 группы, получавших S-MT, повреждение печени не увеличивалось в сравнении с животными 2 группы. L-NAME является необратимым ингибитором эндотелиальной NOS и обратимым ингибитором i NOS. Эндотелиальные клетки составляют в печени 12,5 %, а гепатоциты и клетки Купфера составляют вместе 78 % [16], следовательно, вклад эндотелиальных клеток в увеличение продукции оксида азота при экспериментальном перитоните

незначительный и в основном увеличение продукции оксида азота связано с iNOS. Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что как при применении L-NAME, так и при S-MT уровень оксида азота в плазме меняется в одинаковой степени, однако у крыс, получавших L-NAME, увеличивается повреждение печени, которое более выражено к 5 суткам. Можно заключить, что блокирование iNOS значительно не изменяет уровень ПОЛ и связанное с ним повреждение печени при экспериментальном перитоните. По данным литературы, у крыс усиливалось эндотоксин-индуцированное повреждение печени после применения L-NAME, которое не было связано с увеличением портального давления [26]. Следует, однако, отметить, что авторы измеряли портальное давление, а не печеночную перфузию.

Данные представленные на рис. 2, показывают, что развитие перитонита вызывает незначительное увеличение спонтанной продукции супероксид-анион радикала в гомогенате печени крыс, которое становится более выраженным к 5 суткам эксперимента. Ингибирование продукции NO при применении L-NAME сопровождается повышением спонтанной продукции супероксид-анион радикала на 84,9% ($p < 0,05$) по сравнению со 2 группой, а при применении S-MT продукция супероксид-анион радикала увеличивалась в значительно меньшей степени. Следовательно, снижение продукции NO эндотелиальными клетками в условиях применения L-NAME при одновременном повышении уровня супероксиданиона лежит в основе эндотелиальной дисфункции и повреждения в печени у крыс при экспериментальном перитоните.

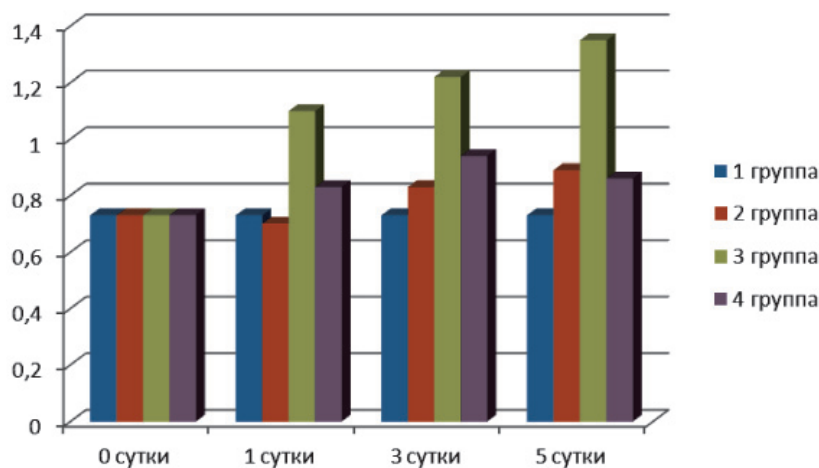


Рис. 2. Влияние модуляции синтеза оксида азота на спонтанную продукцию супероксид-аниона (нмоль/г·с) в гомогенате печени крыс при перитоните ($n = 8$ в каждой группе)

В условиях сниженного содержания восстановленного глутатиона и активности СОД изменяется редокс-статус клетки и, вероятно, образуется пероксинитрит, который обладает универсальной биоагрессивностью, может вступать в реакции с нуклеиновыми кислотами, липидами и белками, подавлять митохондриальное дыхание, вызывая тем самым нарушение функции клетки и повреждение тканей [18], что может играть существенную роль в патогенезе повреждения печени как на молекулярном, так и на функциональном уровне. В гепатоцитах глутатионовая система непосредственно обезвреживает активные формы кислорода, либо как вторая линия обороны организма (после микросомальных ферментов и СОД) дополняет и завершает работу

первой линии или исправляет ее ошибки [6]. Взаимодействие глутатиона с органическими радикалами эффективно только в условиях удаления супероксидного анион радикала, поэтому глутатион образует с СОД своеобразную антиоксидантную систему.

В серии экспериментов оценили влияние L-NAME и S-MT на выживаемость животных при перитоните. Проведенные исследования свидетельствуют о том, L-NAME оказывает влияние на продолжительность жизни животных с перитонитом. По истечении 5 дней с момента воспроизведения перитонита смертность среди животных 2-й группы и группы животных, получавших S-MT, составила 30 и 20% соответственно, в то время как в 3-й группе достигла 50%.

Заключение

Таким образом, комплексный анализ введения селективного и неселективного ингибиторов дает основание считать, что ингибирование индуцибельной NOS не влияет на степень повреждения печени и незначительно увеличивает выживаемость животных при экспериментальном перитоните. Ингибирование продукции NO при применении L-NAME увеличивает генерацию супероксидного анион радикала, что на фоне сниженной активности СОД и содержания восстановленного глутатиона увеличивает вероятность образования пероксинитрита, вызывающего повреждение печени. Увеличение смертности среди крыс, получавших L-NAME, свидетельствует о значении оксида азота, образуемого конститутивной NOS, в защите гепатоцитов от оксидантного повреждения.

Список литературы

1. Алиев С.А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и нефармакологические методы ее коррекции при гнойном перитоните / С.А. Алиев, Г.А. Султалов, М.А. Эфендиев // Вестник интенсивной терапии – 2003. – № 2. – С. 20–27.
2. Близнцова Г.Н. Влияние L-аргинина и ингибиторов NO-синтазы на образование оксида азота и нитрозотиилов при токсическом поражении печени / Г.Н. Близнцова, С.С. Артемьева, М.И. Рецкий // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, Вып. 6. – С. 656–661.
3. Близнцова Г.Н. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система и оксид азота при токсическом повреждении печени: дис. ... канд. биол. наук. – Воронеж, 2004. – С. 68–71.
4. Волчегорский И.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1989. – № 1. – С. 127–130.
5. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
6. Кулинский В.И. Обмен глутатиона / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи биол. химии. – 1990. – Т. 31, № 1. – С. 157–179.
7. Мардашев С.Р. Обнаружение уроганиназы в крови при отравлении четыреххлористым углеродом / С.Р. Мардашев, В.А. Буробин // Вопросы медицинской химии. – 1963. – Т. IX, Вып. 1. – С. 93–94.
8. Меньшикова Е.Б. Оксид азота и NO-синтазы при различных функциональных состояниях / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.П. Реутов // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485–503.
9. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
10. Пашов А.И. Оксидантный стресс и глутатионовая редокс-система в канцерогенезе / А.И. Пашов, В.Б. Цхай, Э.К. Гребенникова, Е.Н. Сивова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 3. – С. 3–14.
11. Срубиллин Д.В. Патогенетическое обоснование применения низкоинтенсивного лазерного излучения и комплексного соединения янтарной кислоты с 5-оксиг-6-метилурацилом при экспериментальном перитоните / Д.В. Срубиллин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12. – С. 336–343.
12. Строев Ю.В. Фармакологическая коррекция иммунных и оксидантных нарушений при распространенном перитоните / Ю.В. Строев, Ю.Ю. Блинков, А.И. Конопля, В.П. Гаврилюк // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 12. – С. 152–156.
13. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, Н. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–680.
14. Швальб П.Г. Антиоксидантная защита и функциональное состояние эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после оперативного лечения / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин // Хирургия. – 2009. – № 1. – С. 53–55.
15. Alderton W.K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / W.K. Alderton, C.E. Cooper, R.G. Knowles // Biochem. J. – 2001. – Vol. 357. – P. 593–615.
16. Blaner W.S. Retinoids, retinoid-binding proteins and retinyl palmitate hydrolase distributions in different types of rat liver cells / W.S. Blaner, H.F.J. Hendriks, A. Brouwer, A.M. et al. // J. Lipid Res. – 1985. – Vol. 26. – P. 1241–1251.
17. Duval D.L. Regulation of hepatic nitric oxide synthase by reactive oxygen intermediates and glutathione / D.L. Duval, D.J. Sieg, R.E. Billings // Arch. Biochem. Biophys. – 1995. – Vol. 316, № 2. – P. 699–706.
18. Epe B. DNA damage by peroxynitrite characterized with DNA repair enzymes / B. Epe, D. Ballmaier, I. Roussyn et al. // Nucleic. Acids. Res. – 1996. – Vol. 24, № 21. – P. 4105–4110.
19. Espey M.G. Mechanisms of cell death governed by the balance between nitrosative and oxidative stress / M.G. Espey, K.M. Miranda, M. Feelisch et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 899. – P. 209–221.
20. Fiorucci S. A NO-releasing derivative of acetaminophen spares the liver by acting at several checkpoints in the Fas pathway / S. Fiorucci, E. Antonelli, A. Mencarelli et al. // Br. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 35, № 4. – P. 589–599.
21. Masini E. Changes in the production of nitric oxide and superoxide by inflammatory cells in liver cirrhosis / E. Masini, L. Mugnai, M. Foschi et al. // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129, № 2. – P. 682–695.
22. Moore K.P. Measurement of protein nitration and nitrosothiol formation in biology and medicine / K.P. Moore, A.R. Mani // Methods Enzymology. – 2002. – Vol. 359. – P. 256–268.
23. Rodrigo J. The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia. / J. Rodrigo, A.P. Fernandez, J. Serrano et al. // In: Free Radical Biology & Medicine. – 2005. – Vol. 39. – P. 26–50.
24. Schafer F.Q. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple / F.Q. Schafer, G.R. Buettner // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 30, № 11. – P. 1191–1212.
25. Singh S. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fiction? / S. Singh, T.V. Evans // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10, № 3. – P. 699–707.
26. Vos T.A. Differential effects of nitric oxide synthase inhibition on endotoxin-induced liver damage in rats / Vos T.A., Gouw A.S., Klok P.A., Havinga R., van. Goor H., Huitema S., Roelofs H., Kuipers F., Jansen P.L., Moshage H. // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113, № 4. – P. 1323–1333.
1. Aliev S.A., Sultalov G.A., Jefendiev M.A. Nekotorye aspekty patogeneza gipoksii i nefarmakologicheskie metody ee korrektsii pri gnojnom peritonite // Vestnik intensivnoj terapii. 2003. no. 2. pp. 20–27.
2. Bliznecova G.N., Artem'eva S.S., Reckij M.I. Vlijanie L-arginina i ingibitorov NO-sintazy na obrazovanie oksida azota i nitrozotiolov pri toksicheskom porazhenii pecheni // Biomeditsinskaja himija. 2005. Vol. 51, no. 6. pp. 656–661.

References

3. Bliznecova G.N. Perekisnoe okislenie lipidov, antioksidantnaja sistema i oksid azota pri toksicheskom povrezhdenii pecheni: dis... kand. biol. nauk. Voronezh 2004. pp. 68–71.
4. Volchegorskij I.A., Nalimov A.G., Jarovinskij B.G., Lifshic R.I. Sopostavlenie razlichnyh podhodov k opredeleniju produktov perekisnogo okislenija lipidov v geptan-izopropanol'nyh jekstraktah krovi // Voprosy medicinskoj himii. 1989. no. 1. pp. 127–130.
5. Koroljuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G. Metod opredelenija aktivnosti katalazy // Lab. delo. 1988. no. 1. pp. 16–18.
6. Kulinskij V.I., Kolesnichenko L.S. Obmen glutatona // Uspehi biol. Himii. 1990. Vol. 31, no.1. pp. 157–179.
7. Mardashev S.R., Burobin V.A. Obnaruzhenie urokaninazy v krovi pri otravlenii chetyrehloristym uglerodom // Voprosy medicinskoj himii. 1963. Vol. IX, no.1. pp. 93–94.
8. Men'shikova E.B., Zenkov N.K., Reutov V.P. Oksid azota i NO-sintazy pri razlichnyh funkcional'nyh sostojanijah // Biohimija. 2000. Vol. 65, no. 4. pp. 485–503.
9. Metel'skaja V.A., Gumanova N.G. Skrining-metod opredelenija urovnja metabolitov oksida azota v syvorotke krovi // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2005. no. 6. pp. 15–18.
10. Pashov A.I., Chaj V.B., Grebennikova Je.K., Sivova E.N. Oksidantnyj stress i glutationovaja redoks-sistema v kancero-geneze // Mat' i ditja v Kuzbase. 2012. no. 3. pp. 3–14.
11. Srubilin D.V., Enikeev D.A., Myshkin V.A., Isakov I.D., Rjahovskij A.E., Isakova A.V. Patogeneticheskoe obosnovanie primenenija nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya i kompleksnogo soedinenija jantarnoj kisloty s 5-oksi-6-metiluracilom pri jeksperimental'nom peritonite // Fundamental'nye issledovaniya. 2013. no. 12. pp. 336–343.
12. Stroeve Ju.V., Blinkov Ju.Ju., Konoplja A.I., Gavriljuk V.P. Farmakologicheskaja korekcija immunnih i oksidantnyh narushenij pri rasprostranennom peritonite // Fundamental'nye issledovaniya. 2011. no. 12. pp. 152–156.
13. Chevari S., Chaba N., Sekej J. Rol' superoksiddis-mutazy v oksislitel'nyh processah kletki i metod opredelenija ee v biologicheskikh materialah // Laboratornoe delo. 1985. no. 11. pp. 678–680.
14. Shval'b P.G., Kalinin R.E. Antioksidantnaja zashhita i funkcional'noe sostojanie jendotelija u bol'nyh obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej do i posle operativnogo lechenija // Hirurgija. 2009. no. 1. pp. 53–55.
15. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // Biochem. J. 2001. Vol. 357. pp. 593–615.
16. Blaner W.S., Hendriks H.F.J., Brouwer A., de Leeuw A.M., Knook D.L., Goodman D.S. Retinoids, retinoid-binding proteins and retinyl palmitate hydrolase distributions in different types of rat liver cells // J. Lipid Res. 1985. Vol. 26. pp. 1241–1251.
17. Duval D.L., Sieg D.J., Billings R.E. Regulation of hepatic nitric oxide synthase by reactive oxygen intermediates and glutathione // Arch. Biochem. Biophys. 1995. Vol. 316, no. 2. pp. 699–706.
18. Epe B., Ballmaier D., Roussyn I., Briviba K., Sies H. DNA damage by peroxynitrite characterized with DNA repair enzymes // Nucleic. Acids. Res. 1996. Vol. 24, no. 21. pp. 4105–4110.
19. Espey M.G., Miranda K.M., Feelisch M., Fucuto G., Grisham M.B., Vitek M.P., Wink D.A. Mechanisms of cell death governed by the balance between nitrosative and oxidative stress // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000. Vol. 899. pp. 209–221.
20. Fiorucci S., Antonelli E., Mencarelli A., Pallazetti B., Alvarez-Miller L., Muscara M., del Soldato P., Sanpaolo L., Wallace J.L., Morelli A. A NO-releasing derivative of acetaminophen spares the liver by acting at several checkpoints in the Fas pathway // Br. J. Pharmacol. 2002. Vol. 35, no. 4. pp. 589–599.
21. Masini E., Mugnai L., Foschi M., Laffi G., Gentilini P., Mannaioni P.F. Changes in the production of nitric oxide and superoxide by inflammatory cells in liver cirrhosis // Gastroenterology. 2005. Vol. 129, no. 2. pp. 682–695.
22. Moore K.P., Mani A.R. Measurement of protein nitration and nitrosothiol formation in biology and medicine // Methods Enzymology. 2002. Vol. 359. pp. 256–268.
23. Rodrigo J., Fernandez A.P., Serrano J., Peinado M.A., Martinez A. The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia. // In: Free Radical Biology & Medicine. 2005. Vol. 39. pp. 26–50.
24. Schafer F.Q., Buettner G.R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // Free Radic. Biol. Med. 2001. Vol. 30, no. 11. pp. 1191–1212.
25. Singh S., Evans T.V. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fiction? // Eur. Respir. J. 1997. Vol. 10, no. 3. pp. 699–707.
26. Vos T.A., Gouw A.S., Klok P.A., Havinga R., van Goor H., Huitema S., Roelofs H., Kuipers F., Jansen P.L., Moshage H. Differential effects of nitric oxide synthase inhibition on endotoxin-induced liver damage in rats // Gastroenterology. 1997. Vol. 113, no. 4. pp. 1323–1333.

Рецензенты:

Миннебаев М.М., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань;

Фролов Б.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 14.10.2014.

УДК 615.816.2:616-053.32:616-007-53.1

**ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ
ОСЦИЛЛЯТОРНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ В СОСТАВЕ
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СОПУТСТВУЮЩИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ
РАССТРОЙСТВ НА ЭТАПЕ РОДИЛЬНОГО ДОМА
И В РАННЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ
ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

^{1,3}Тен Ю.В., ³Мешков М.В., ¹Завьялов А.Е., ²Ершова Е.Г., ²Болотских Т.Е.,
¹Скударнова А.П., ¹Смирнов А.К., ¹Каширин С.Д.

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Барнаул;

²КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края», Барнаул;

³КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница», Барнаул, e-mail: t.bolotskikh@mail.ru

В статье проведен анализ 38 недоношенных новорожденных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации Алтайской краевой клинической детской больницы (АККДБ) и отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных краевого перинатального центра (КПЦ) с октября 2011 г. по март 2014 г. В ходе работы показано, что у недоношенных новорожденных в составе врожденной хирургической патологии наибольший удельный вес имеет атрезия и стеноз 12-перстной кишки (ДПК). Определены показания для перевода недоношенных новорожденных, находящихся на принудительной вентиляции, на ВЧО ИВЛ, стартовые параметры ВЧО ИВЛ. При проведении ВЧО ИВЛ отмечено улучшение показателей газообмена на фоне снижения параметров ВЧО ИВЛ, что свидетельствует об ее эффективности.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, ВЧО ИВЛ

**APPLICATION FEATURES HIGH-FREQUENCY OSCILLATORY
VENTILATION IN THE COMPLEX TREATMENT OF RESPIRATORY DISORDERS
DURING MATERNITY HOMES AND EARLY PREOPERATIVE PERIOD
IN CONGENITAL ANOMALIES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT
IN REMATURELY BORN NEWBORN**

^{1,3}Ten Y.V., ³Meshkov M.V., ¹Zavyalov A.E., ²Ershova E.G., ²Bolotskikh T.E.,
¹Skudarnova A.P., ¹Smirnov A.K., ¹Kashirin S.D.

¹SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health», Barnaul;

²RSBHE «Perinatal center (clinical) of the Altai territory», Barnaul;

³RSHE «Altai regional clinical children's hospital», e-mail: t.bolotskikh@mail.ru

The article presents analysis the 38 preterm infants with congenital malformation of the gastrointestinal tract, is located in the department of anesthesiology and intensive care Altai Regional Children's Hospital and intensive care unit and intensive care unit newborn regional perinatal center since October 2011. to March 2014 During the work it is shown that preterm infants as part of the innate surgical pathology has the largest share atresia and stenosis of 12 duodenal ulcer. Indications for transferring preterm infants receiving mechanical ventilation on HFO ventilation, start parameters HFO ventilation. When conducting HFO ventilator noted improvement in gas exchange due to lower settings HFO ventilator, which indicates that its effectiveness.

Keywords: prematurely born newborns, congenital anomalies of the gastrointestinal tract, HFO

В последние годы количество врожденных пороков развития не имеет тенденции к снижению. Сохраняется высокая их популяционная частота – от 2,5 до 4,5 % новорожденных. В структуре врожденных пороков развития аномалии пищеварительного тракта занимают ведущее место, составляя 21,7–25 %. В 33 % случаях эти пороки развития проявляются врожденной кишечной непроходимостью в первые часы и дни

жизни, требуя немедленного оперативного хирургического лечения [5, 3].

Однако летальность в данной группе пороков остается высокой, несмотря на совершенствование методов предоперационной подготовки и анестезиологического пособия [1]. Врожденные пороки развития у недоношенных новорожденных являются актуальной клинической проблемой и требуют пересмотра организационных

принципов оказания специализированной медицинской помощи в предоперационном периоде. Наряду с самим хирургическим лечением предоперационный период у недоношенных новорожденных с хирургической патологией занимает очень важное место. Большой удельный вес в сопутствующей респираторной патологии у недоношенных новорожденных приходится на респираторный дистресс-синдром, несмотря на проводимую антенатальную профилактику дексаметазоном, врожденную пневмонию, отечно-геморрагический синдром. Респираторная терапия, в частности искусственная и вспомогательная вентиляция легких, является неотъемлемой частью в комплексном лечении дыхательных расстройств в предоперационном периоде. Механическая вентиляция легких с контролем по давлению, традиционно используемая у недоношенных новорожденных, не всегда позволяет обеспечить адекватный газообмен даже при высоком инспираторном давлении, подаче 100%-го кислорода и высокой частоте дыхания, что соответственно представляет угрозу повреждения легочной ткани у данной категории больных (баротравма, бронхолегочная дисплазия), что значительно ухудшает клиническую картину основной хирургической патологии и существенно увеличивает показатель летальности. В настоящее время возможности аппаратов искусственной и вспомогательной вентиляции легких представлены очень широким спектром режимов и методов [2, 4].

Цель работы – показать структуру врожденной хирургической патологии желудочно-кишечного тракта у недоношенных новорожденных в Алтайском крае, преобладание основных патологических синдромов, характеризующих тяжесть их состояния и улучшить результаты лечения дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных с хирургической патологией с использованием метода высокочастотной осцилляторной искусственной вентиляции легких в предоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

За период с октября 2011 г. по март 2014 г. на базе отделений анестезиологии и реанимации АККДБ и ОРИТ новорожденных КПЦ находилось 38 недоношенных новорожденных с ВПР ЖКТ. Среди недоношенных новорожденных 52,6% мальчиков и 47,4% девочек. Возраст больных варьировался от первых часов жизни до 3-х суток. Диагноз ВПР ЖКТ ставляли на основании данных рентгенологического, клинического и УЗ-исследований. На этапе родильного дома при подозрении на ВПР ЖКТ всем новорожденным проводили обзорную рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, при необходимости контрастную, ультразвуковое исследование в динамике. Для оценки явлений дыхательной

недостаточности и состояния системы гомеостаза проводили общепринятый комплекс лабораторных исследований: клинический анализ крови, определение уровня электролитов в динамике, гематокрит для оценки волемического статуса, исследование системы гемостаза, всем больным, находящимся на ИВЛ, 2–3 раза в сутки проводилось исследование кислотно-основного состояния и газового состава крови, определения уровня глюкозы в крови. Для исключения наличия врожденного порока сердца и оценки состояния центральной гемодинамики всем детям проводили эхокардиографию, для оценки структурного состояния головного мозга и выявления сопутствующего перинатального поражения ЦНС – нейросонографию.

Предоперационная подготовка недоношенного новорожденного ребенка проводится в максимально короткие сроки до начала оперативного вмешательства с обязательным учетом проявлений симптомов дыхательной недостаточности различного генеза и определением показаний к использованию высокочастотной осцилляторной ИВЛ у детей с хирургической патологией в предоперационном периоде.

До перевода на ВЧО ИВЛ все недоношенные новорожденные находились на принудительной вентиляции с контролем по давлению (Pressure Control Ventilation). Показанием для перевода недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела на ВЧО ИВЛ явилась невозможность обеспечить нормальный газообмен, и прежде всего адекватную оксигенацию с использованием традиционных режимов вентиляции, или для его обеспечения требовались параметры ИВЛ, угрожающие развитием осложнений (таких как синдром утечки воздуха, баротравма). На фоне использования «жестких» параметров вентиляции отмечалось стойкое снижение сатурации и показателей оксигенации. Длительность и объем инфузионной терапии определялся в период предоперационной подготовки и зависел от urgency патологии (в этом случае продолжительность инфузионной терапии не превышала 2–4-х часов), а также от степени дегидратации новорожденного – при 1-й степени – до 24 часов, при 2-й степени – не менее 12 часов, при 3-й степени – не менее 3–4 часов. Учитывая невозможность энтерального питания недоношенных новорожденных с ВПР ЖКТ, необходимо начать проведение парентерального питания с первых суток жизни.

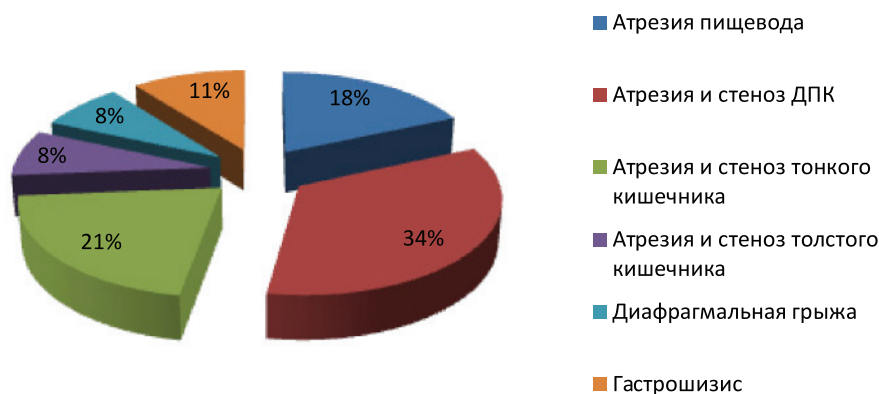
Готовность недоношенного новорожденного к оперативному лечению определялась на основании стабильной гемодинамики, устранения водно-электролитных нарушений, удовлетворительной микроциркуляции, скорости диуреза не менее 1–1,5 мл/кг/ч и клинической эффективности высокочастотной осцилляторной ИВЛ на основании показателей газообмена и механических свойств легких у недоношенных новорожденных с хирургической патологией.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным проведенного анализа в структуре ВПР ЖКТ у недоношенных новорожденных чаще встречалась врожденная непроходимость кишечника (ВНК). ВНК была диагностирована у 24 недоношенных новорожденных (табл. 1). Из них атрезия и стеноз 12-перстной кишки у 13 детей, атрезия и стеноз тощей кишки – 8, атрезия толстой кишки – 3.

Таблица 1
Сравнительная структура ВПР ЖКТ
у недоношенных новорожденных

Хирургическая патология	Количество недоношенных новорожденных	Процент от общего числа больных
Атрезия пищевода	7	18,4
Атрезия и стеноз ДПК	13	34,2
Атрезия и стеноз тонкого кишечника	8	21
Атрезия и стеноз толстого кишечника	3	7,9
Диафрагмальная грыжа	3	7,9
Гастрошизис	4	10,5
Всего	38	100



Структура ВПР ЖКТ у недоношенных новорожденных

Для оценки состояния легочной ткани рассчитывали индекс повреждения легких:

$$\text{ИПЛ} = \text{FiO}_2 \cdot P_{\text{пик}} / \text{PaO}_2 \cdot 10.$$

Оценка вентиляции легких осуществлялась по PaCO_2 .

Оценка оксигенации проводилась по показателям индекса оксигенации:

$$\text{IO} = \text{MAP} \cdot (\text{FiO}_2 \cdot 100) / \text{PaO}_2.$$

При установке начальных параметров ВЧО ИВЛ при использовании Аппарата ИВЛ «СТЕРНАНИЕ» (Германия) придерживались общепринятых методик. Стартовое значение основного параметра ВЧО ИВЛ, среднего давления в дыхательных путях (Paw) устанавливали 12–15 см вод.ст. (на 2–3 см выше, чем при традиционной ИВЛ). Уровень амплитуды колебаний (Power) для недоношенных новорожденных до 2 кг устанавливался равным 2,0, при массе тела более 2 кг = 2,5 и подбирался таким образом, чтобы обеспечить достаточную вибра-

цию грудной клетки на старте ВЧО ИВЛ для эффективности клинической оценки. Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси всегда устанавливалась равной 70 %.

Устанавливаемая частота осцилляции зависела от массы тела новорожденного. Для детей с массой тела 2–2,5 кг использовали частоту 10–12 Гц, а для пациентов с массой тела менее 2 кг – 12–15 Гц. Время вдоха при проведении ВЧО ИВЛ всегда устанавливалось равным 0,33 секунды.

При установке стартовых параметров ВЧО ИВЛ стремились обеспечить дыхательный объем из расчета 2–3 мл/кг. После перевода больного на ВЧО ИВЛ эффективность вентиляции оценивали по аускультативной характеристике дыхания, достаточной вибрации грудной клетки, показателям пульсоксиметрии (SpO_2), газового состава крови, показателям гемодинамики, рентгенологической картине легких, отсутствию выраженного сопротивления больного аппарату ИВЛ.

Атрезия пищевода с дистальным трахеопищеводным свищом была у 7 недоношенных новорожденных. У всех в последующем развилась аспирационная пневмония. С диафрагмальными грыжами пролечено 3 недоношенных новорожденных. Мышечный дефект в большинстве случаев находился слева. Гастрошизис встречался у 4 детей (рисунк).

Отдельное внимание в нашей работе мы уделили коррекции дыхательной недостаточности, значительно утяжеляющей врожденную хирургическую патологию. Хирургическая патология сочеталась с заболеваниями легких, характерными для недоношенных детей: РДС, врожденная пневмония, отечно-геморрагический синдром.

Таблица 2

Динамика параметров ВЧО ИВЛ у недоношенных новорожденных с хирургической патологией в предоперационном периоде ($M \pm m$)

Показатели ВЧО ИВЛ	На старте ВЧО ИВЛ	Через 6 часов	12 часов	24 часа	48 часов
Фракция кислорода (FiO_2 , %)	70	60	55	50	45
Ср. давление в дых. путях, (МАР, см вод.ст)	$13,3 \pm 1,1$	$13 \pm 1,14$	$12,7 \pm 1,0$	$12,2 \pm 0,7$	$11,8 \pm 0,6$
Амплитуда колебаний	$2,3 \pm 0,35$	$2,3 \pm 0,35$	$2,3 \pm 0,35$	$2,3 \pm 0,35$	$2,3 \pm 0,35$
Частота осцилляций (Гц)	$12,5 \pm 1,5$	$12,5 \pm 1,5$	$12,5 \pm 1,5$	$12,5 \pm 1,5$	$12,5 \pm 1,5$
Время вдоха (T_{in} , с)	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33

Таблица 3

Динамика основных показателей газообмена у недоношенных новорожденных с хирургической патологией в предоперационном периоде ($M \pm m$)

Показатели газообмена	На старте ВЧО ИВЛ	Через 6 часов	12 часов	24 часа	48 часов
Напряжение углекислого газа ($PaCO_2$, мм рт.ст.)	$53 \pm 1,6$	$48 \pm 1,7$	$46,9 \pm 1,6$	$46,3 \pm 1,4$	$45,4 \pm 1,1$
Напряжение кислорода (PaO_2 , мм рт.ст.)	$52,2 \pm 1,6$	$56,2 \pm 3,3$	$59,7 \pm 4,3$	$64,7 \pm 2,6$	$65,8 \pm 2,5$
Кислотно-щелочной баланс (рН)	$7,23 \pm 0,05$	$7,26 \pm 0,03$	$7,31 \pm 0,04$	$7,33 \pm 0,03$	$7,34 \pm 0,03$
Дефицит оснований (ВЕ, ммоль/л)	$-8,07 \pm 1,8$	$-7,48 \pm 1,5$	$-6,64 \pm 1,3$	$-4,67 \pm 1,0$	$-4,01 \pm 0,7$
Сатурация (SaO_2 , %)	$88,5 \pm 4,1$	$90,1 \pm 3,6$	$91,6 \pm 3,4$	$93,6 \pm 2,9$	$94,8 \pm 2,4$

Из таблицы видно, что при проведении ВЧО ИВЛ отмечалось улучшение показателей газообмена на фоне снижения параметров ВЧО ИВЛ, особенно фракции кислорода, что свидетельствует об ее эффективности. Последовательность управления параметрами высокочастотной осцилляторной ИВЛ зависела в процессе работы от массы тела ребенка, хирургической и сопутствующей легочной патологии, исходных показателей газообмена и механических свойств легких и была направлена на обеспечение приемлемого газообмена с использованием концентрации кислорода во вдыхаемой смеси менее 50% и среднего давления в дыхательных путях менее 12 см вод.ст. По факту стабилизации пока-

зателей гомеостаза и оксигенации принималось решение о начале проведения оперативного вмешательства.

Выводы

1. В структуре ВПР ЖКТ у недоношенных новорожденных наибольший удельный вес имеет атрезия и стеноз ДПК.

2. Количество недоношенных новорожденных у ВПР ЖКТ не имеет тенденции к снижению, несмотря на достижения пренатальной диагностики.

3. Несмотря на совершенствование методов предоперационной подготовки, показатель летальности в группе недоношенных новорожденных с врожденной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остается

высоким и составляет 7,9%, что требует использования высокочастотной осцилляторной ИВЛ при невозможности обеспечения адекватного газообмена с использованием традиционных режимов ИВЛ и тем более при угрозе развития баротравмы легких в предоперационном периоде.

4. При проведении ВЧО ИВЛ отмечалось улучшение показателей газообмена на фоне снижения параметров ВЧО ИВЛ, что свидетельствует об ее эффективности.

Список литературы

1. Байгулов М.Ш. Обоснование и разработка методики оценки организации хирургической помощи детям с врожденными пороками развития ЖКТ: дис. ... д-ра мед. наук. – Астана, 2011. – 134 с.
2. Бережная М.Ю. Высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких у новорожденных с хирургической патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 26 с.
3. Платонов А.А., Зольников З.И., Зольникова Т.В. Распространенность и структура врожденных пороков желудочно-кишечного тракта у детей Чувашской Республики // Детская хирургия. – М., 2004. – № 5. – С. 26–27.
4. Романенко К.В., Аверин А.П., Романенко В.А., Калинин С.Ю. Опыт проведения высокочастотной искусственной вентиляции легких аппаратов «SLE 2000 HFO» у новорожденных детей // Интенсивная терапия. – 2008. – № 1.
5. Торопова В.А. Пренатальная диагностика и современные аспекты хирургической помощи новорожденным с пороками развития пищеварительного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с.

References

1. Baigulov M.Sh. Rationale and development of methodology for assessing the organization of surgical care for children with congenital malformations of the intestine: diss. doctor. med. sciences. Astana, 2011 134 p.
2. Berezhnaya M.Yu. High-frequency oscillatory ventilation in infants with surgical pathology: Author. dis. candidate. med. sciences. Moscow, 2009 26 p.
3. Platonov A.A., Zolnikov Z.I., Zolnikova T.V. Prevalence and structure of congenital malformations of the gastrointestinal tract in children Chuvash Republic // Children hirurgiya. Moscow, 2004. no. 5. pp. 26–27.
4. Romanenko K.V., Averin A.P., Romanenko V.A., Kalinin S.Y. The experience of the high-frequency mechanical ventilation devices «SLE 2000 HFO» babies // Intensive Care. 2008 no. 1.
5. Toropova V.A. Prenatal diagnosis and modern aspects of surgical care to infants with malformations of the digestive tract: Author. dis. candidate. med. sciences. M., 2006 24 p.

Рецензенты:

Выходцева Г.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии № 1 с курсом детских инфекций, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул;

Скударнов Е.В., д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 1 с курсом детских инфекций, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 06.10.2014.

УДК 616.24-002-07:615.851:615.4

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЕМ

¹Терехов И.В., ¹Хадарцев А.А., ²Никифоров В.С., ¹Бондарь С.С.

¹ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Тула, e-mail: medins@tsu.tula.ru;

²ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель исследования – изучение у реконвалесцентов внебольничной бактериальной пневмонии функционального состояния мононуклеаров и влияние на него однократного низкоинтенсивного СВЧ-излучения на частотах резонансной прозрачности молекул воды (1000 МГц). Материалы и методы. У реконвалесцентов внебольничной пневмонии в культуре клеток цельной крови методом иммуноферментного анализа изучалось функциональное состояние мононуклеаров, в частности активность сигнальных путей JAK/STAT и MAPK. В результате исследования выявлены биологические эффекты излучения, проявляющиеся увеличением продукции культурой клеток цельной крови ИЛ-12 на 6,1% ($p = 0,44$), 12,8% ($p = 0,21$) и 18,9% ($p = 0,047$) при значениях мощности воздействия 0,05 мкВт/см², 0,1 мкВт/см² и 0,15 мкВт/см². Под влиянием облучения также отмечено повышение продукции ИЛ-22 на 8,0% ($p = 0,049$), 16,0% ($p = 0,018$) и 23,0% ($p = 0,001$). Указанные изменения регистрировались на фоне увеличения внутриклеточной концентрации MAPK38 на 12,1% ($p = 0,092$), 29,3% ($p = 0,0015$) и 48,3% ($p = 0,00001$), JAK2 на 2,2% ($p = 0,23$), 4,6% ($p = 0,09$) и 7,2% ($p = 0,04$), NF- κ B на 1,98 ($p = 0,71$), 4,1 ($p = 0,29$) и 6,6% ($p = 0,07$). При этом облучение сопровождалось снижением внутриклеточного уровня STAT6 на 1,6% ($p = 0,81$), 3,5% ($p = 0,63$) и 5,6% ($p = 0,18$) соответственно. Таким образом, изученное физиотерапевтическое воздействие низкоинтенсивным СВЧ-излучением способствует активации клеточного звена иммунитета, усиливает сопряжение специфического и неспецифического иммунного ответа, а также способствует восстановлению у реконвалесцентов продукции цитокинов до нормальных значений.

Ключевые слова: пневмония, JAK/STAT, NF- κ B, MAPK/SAPK

THE FUNCTIONAL STATE OF THE WHOLE BLOOD CELLS AT COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND ITS CORRECTION BY MEANS OF MICROWAVE RADIATION

¹Terekhov I.V., ¹Khadartsev A.A., ²Nikiforov V.S., ¹Bondar S.S.

¹Tula State University, Tula, e-mail: medins@tsu.tula.ru;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov under the Ministry of Public Health and Social Affairs of the Russian Federation, St. Petersburg

The purpose of the research is the study at the re-convalescents of community-acquired bacterial pneumonia (CABP) of the functional state of mononuclear cells and the influence on it a single low-intensity microwave radiation at frequencies of resonance transparency of water molecules (1000 MHz). Materials and methods. For the convalescents CABP in the culture of cells of whole blood the functional state of mononuclear cells, in particular the activity of signaling pathways JAK/STAT and MAPK by ELISA method was studied. The study revealed the biological effects of radiation, which is manifested by the increase of production culture of cells of whole blood IL-12 by 6,1% ($p = 0,44$); 12,8% ($p = 0,21$) and 18,9% ($p = 0,047$) when the power values of the impact of 0,05 mW/cm², of 0,1 mW/cm² and 0,15 mW/cm². These changes were registered on the background of increasing the intracellular concentration MAPK38 by 12,1% ($p = 0,092$), 29,3% ($p = 0,0015$) and 48,3% ($p = 0,00001$), JAK2 by 2,2% ($R = 0,23$), 4,6% ($p = 0,09$) and 7,2% ($p = 0,04$), NF- κ B by 1,98 ($p = 0,71$), 4,1 ($p = 0,29$) and 6,6% ($p = 0,07$). This exposure was accompanied by a decrease in intracellular level STAT6 by 1,6% ($p = 0,81$), 3,5% ($p = 0,63$) and 5,6% ($p = 0,18$), respectively. Thus, studied physiotherapeutic influence of low-intensity microwave radiation contributes to the activation of cellular immunity, increases the pairing of specific and nonspecific immune response, as well as contributes to the restoration for the re-convalescents production of cytokines to normal value.

Keywords: pneumonia, JAK/STAT, NF- κ B, MAPK/SAPK

Воздействие неблагоприятных экологических факторов на организм человека зачастую сопровождается нарушением согласованного функционирования внутриклеточных молекулярных процессов, что является фоном для развития разнообразной хронической патологии [5]. Экологические факторы существенным образом влияют на клеточные взаимодействия в иммунной

системе, нарушая работу как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [2, 5].

Широкое применение в повседневной деятельности человека средств бытовой и пищевой химии, а также использование химии в сельском хозяйстве является мощным источником поступления во внутреннюю среду организма ксенобиотиков, способных оказывать прямое

иммунодепрессивное действие путем нарушения межклеточной кооперации Т-хелперов [2, 5, 8].

В условиях воздействия на организм неблагоприятных факторов внешней среды и развития патологических изменений, сопровождающихся снижением механизмов естественной защиты организма, особую значимость приобретает задача повышения неспецифической резистентности клеток. Кроме того, выздоровление требует восстановления нормального уровня реактивности внутриклеточных молекулярных систем, а также активации процессов сано-генеза [5, 7, 8].

Особую значимость имеют возможности коррекции патофизиологических нарушений при *внебольничной пневмонии* (ВП).

Результаты биофизических исследований свидетельствуют о том, что модификация физических параметров водной среды низкоинтенсивным *электромагнитным излучением* (ЭМИ) сопровождается заметным биологическим эффектом, реализующимся на уровне трансдукции рецепторных сигналов, транскрипции и др. процессов [1, 6].

Цель исследования – изучение последствий кратковременного облучения цельной крови больных ВП ЭМИ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 30 пациентов мужского пола с ВП нетяжелого течения в стадии реконвалесценции (15–17 суток) в возрасте 20–35 лет. Материалом для исследования служила венозная кровь. Путем разделения пробы крови на четыре части, формировали

четыре подгруппы. Первая (1) подгруппа включала необлученные образцы крови ($n = 30$), 2-я – образцы, подвергнутые СВЧ-облучению при мощности 0,05 мкВт/см², 3-я – 0,1 мкВт/см², 4-я – 0,15 мкВт/см². Контрольная группа (К) включала необлученные образцы цельной крови здоровых добровольцев.

Исследование проводили с использованием наборов «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», г. Новосибирск). При этом 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды DMEM, с последующим облучением в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватон-02» (ООО «ТЕЛЕМАК», г. Саратов) на частоте $1000 \pm 0,01$ МГц с плотностью потока мощности (ППМ) излучения 0,05–0,15 мкВт/см². После облучения флаконы помещались на 24 часа в термостат ($t = 37^\circ\text{C}$) с последующим выделением на градиенте фиколл-верографин ($\rho = 1,077$) мононуклеаров и забором клеточного супернатанта. Оценка функционального состояния клеток проводилась методом ИФА и включала определение в клеточном супернатанте концентрации *интерлейкинов* (ИЛ): ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-22, *интерферона* (ИНФ) ИНФ- γ . В лизате мононуклеаров определяли концентрацию факторов без учета характера их фосфорилирования: JNK1/2, MAPK38, ERK1/2, JAK2 и STAT6. Иммуноферментный анализ проводился на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия) с использованием реактивов CUSABIO BIOTECH (Китай).

Статистическую обработку проводили в программе Statistica 7.0. Статистическую значимость (p) межгрупповых различий оценивали с помощью критерия Вилкоксона [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Внутриклеточная концентрация протеинкиназ в группах исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1

Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения культуры клеток цельной крови на внутриклеточное содержание SAPK/MAPK протеинкиназ (нг/мл)

Группа	JNK1/2		ERK1/2		MAPK38	
	x	σ	x	σ	x	σ
1	2,03	0,012	4,65	0,011	0,58	0,03
2	2,1	0,018	4,74	0,012	0,65	0,02
3	2,2	0,021	4,84	0,02	0,75	0,02
4	2,3	0,018	4,93	0,014	0,86	0,03
К	1,59	0,017	2,32	0,012	0,27	0,01

Развитие воспаления характеризуется повышением внутриклеточной концентрации киназ JNK, ERK и MAPK в лизате мононуклеаров в сравнении со здоровыми лицами в 1,28 ($p = 0,11$), 2,0 ($p = 0,024$) и 2,15 ($p = 0,0031$) раз соответственно. Таким образом, у обследованных пациентов из числа практически здоровых лиц соотношение внутриклеточных концентраций протеинкиназ ERK/JNK составляло $0,68 \pm 0,012$, ERK/MAPK38 и JNK/MAPK38 – $8,6 \pm 0,09$ и $5,8 \pm 0,1$.

Результаты исследования свидетельствуют об увеличении средних значений внутриклеточной концентрации MAPK38 на 12,1 % ($p = 0,092$), 29,3 % ($p = 0,0015$) и 48,3 % ($p = 0,00001$) под влиянием соответствующего увеличения ППМ излучения от 0,05 до 0,15 мкВт/см². В указанном диапазоне мощностей облучения динамика средних значений внутриклеточной концентрации ERK1/2 составила 1,9 % ($p = 0,86$), 4,6 % ($p = 0,74$) и 6,0 % ($p = 0,32$), JNK1/2 –

3,4% ($p = 0,84$), 8,4% ($p = 0,37$) и 13,3% ($p = 0,057$) соответственно.

Проведенный анализ результатов облучения цельной крови больных ВП свидетельствует, что соотношение внутриклеточной концентрации киназы ERK/JNK составляет $0,4 \pm 0,01$, соотношение ERK/MAPK и JNK/MAPK – $8,0 \pm 0,03$ и $3,5 \pm 0,018$ соответственно. Под влиянием облучения отмечалось увеличение соотношения ERK/JNK на 6,2% ($p = 0,38$)

и снижение на 23,6% ($p = 0,044$) и 28,5% ($p = 0,041$) ERK/MAPK и JNK/MAPK.

Таким образом, проведенный анализ показал, что под влиянием облучения «классический» MAPK сигнальный путь трансдукции, терминальной киназой которого является ERK, наименее подвержен СВЧ-воздействию.

Внутриклеточная концентрация общих форм JAK/STAT киназ в агранулоцитах больных ВП в группах исследования представлена в табл. 2.

Таблица 2

Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения культуры клеток цельной крови на внутриклеточное содержание исследуемых факторов (нг/мл)

Группа	JAK2		STAT6		NF-kB	
	x	σ	x	σ	x	σ
1	4,6	0,37	5,98	0,5	2,58	0,27
2	4,7	0,33	5,89	0,5	2,63	0,27
3	4,81	0,3	5,82	0,44	2,68	0,23
4	4,93	0,28	5,74	0,4	2,75	0,23
К	2,1	0,21	1,3	0,17	2,8	0,19

Результаты исследования указывают на увеличение у больных ВП, в сравнении со здоровыми лицами, внутриклеточной концентрации белков JAK2 и STAT6 в 2,2 ($p = 0,013$) и 4,6 ($p = 0,007$) раза соответственно. На этом фоне отмечено снижение концентрации фактора транскрипции NF-kB на 7,9% ($p = 0,11$).

Облучение культуры клеток при ППМ $0,05$ мкВт/см² сопровождалось ростом внутриклеточной концентрации протеинкиназы JAK2 на 2,2% ($p = 0,23$). При дальнейшем повышении мощности воздействия концентрация указанного фактора повышалась на 4,6 ($p = 0,09$) и 7,2% ($p = 0,04$). На этом фоне отмечалась отрицательная динамика концентрации сигнального белка-трансдуктора

и активатора транскрипции STAT6, проявлявшаяся уменьшением его внутриклеточной концентрации на 1,6% ($p = 0,81$), 3,5% ($p = 0,63$) и 5,6% ($p = 0,18$). В то же время внутриклеточная концентрация фактора транскрипции NF-kB под влиянием облучения увеличивалась на 1,98 ($p = 0,71$), 4,11 ($p = 0,29$) и 6,62% ($p = 0,07$) соответственно.

Таким образом, однократное СВЧ-облучение оказывает значимое влияние на состояние JAK/STAT и MAPK сигнальных путей, определяющих реактивность клетки на различные внешние воздействия, включая чувствительность к молекулам межклеточных взаимодействий. Влияние облучения на продукцию исследуемых цитокинов представлено в табл. 3.

Таблица 3

Концентрация цитокинов в исследуемых группах (пг/мл)

Группа	ИЛ-22		ИЛ-12		ИЛ-4		ИНФ-γ	
	x	σ	x	σ	x	σ	x	σ
1	1,38	0,011	1,48	0,012	1,77	0,01	3,38	0,012
2	1,49	0,012	1,57	0,012	1,87	0,02	3,5	0,011
3	1,59	0,01	1,67	0,01	1,87	0,012	3,62	0,01
4	1,69	0,09	1,76	0,011	1,86	0,01	3,73	0,01
К	1,07	0,07	0,56	0,04	1,0	0,06	4,02	0,03

Проведенный анализ показал, что продукция цитокинов у реконвалесцентов ВП в сравнении со здоровыми лицами характеризуется повышением уровня ИЛ-12 в 2,64 раза ($p = 0,011$), ИЛ-4 в 1,77 раза

($p = 0,03$), ИЛ-22 на 29,0% ($p = 0,046$) на фоне снижения продукции ИНФ-γ на 15,9% ($p = 0,055$). Соотношение ИЛ-4/ИНФ-γ, характеризующее баланс клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа,

остается повышенным у реконвалесцентов в сравнении со здоровыми лицами в 2,1 раза ($p = 0,018$), что является следствием высокой активности гуморального иммунного ответа у обследованных.

Влияние облучения при используемых режимах воздействия на продукцию ИЛ-12, являющегося активатором цитотоксических клеток, характеризовалось увеличением последней на 6,1 ($p = 0,44$), 12,8 ($p = 0,21$) и 18,9% ($p = 0,047$). Продукция ИНФ- γ клетками цельной крови в этих же условиях возрастала на 3,6 ($p = 0,74$), 7,1 ($p = 0,21$) и 10,4% ($p = 0,04$). На этом фоне рост концентрации ИЛ-4 в культуре составил 5,6 ($p = 0,88$), 5,6 ($p = 0,18$) и 5,1% ($p = 0,22$). Уровень ИЛ-22, продуцируемого активированными дендритными клетками и Т-лимфоцитами, обеспечивающего сопряжение врожденного и приобретенного иммунного ответа, под влиянием облучения возрастал на 8,0 ($p = 0,049$), 16,0 ($p = 0,018$) и 23,0% ($p = 0,001$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об усилении под влиянием СВЧ-облучения активности клеточного звена иммунного ответа, в частности реализующегося с участием Т-хелперов 1-го типа.

Анализ состояния молекулярных механизмов регуляции метаболических функций мононуклеаров цельной крови реконвалесцентов ВП свидетельствует о сохранении в фазу реконвалесценции ряда патологических изменений. Так, результаты исследования указывают на сохранение у них высокой активности МАРК сигнальных путей, в особенности реализующихся посредством ERK-киназ, на фоне нормализации уровня NF- κ B. Таким образом, реконвалесценция ВП сопровождается сохранением в агранулоцитах активации программ пролиферации и дифференцировки, что связано, с одной стороны, с элиминацией возбудителя и завершением острой фазы воспаления, а с другой, с незавершенностью процессов репарации и формирования адаптивного иммунитета [4, 9, 10]. Высокая внутриклеточная концентрация фактора транскрипции STAT6 и продукция ИЛ-4, очевидно, является условием сохранения баланса иммунного ответа в направлении Th2-типа [4, 10].

Исследование продукции цитокинов под влиянием облучения указывает на стимуляцию клеточного иммунного ответа под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-излучения, сопровождающуюся увеличением концентрации в супернатанте ИЛ-12. Проводимое воздействие способствует повышению продукции ИНФ- γ , концентрация которого

у реконвалесцентов находится ниже соответствующих значений контрольной группы и свидетельствует об угнетении клеточного звена иммунитета у больных ВП. При этом биологический эффект СВЧ-облучения в отношении ИЛ-12 и ИНФ- γ пропорционален мощности воздействия, в отличие от продукции ИЛ-4. Положительная динамика концентрации ИЛ-22 под влиянием облучения также может рассматриваться как адаптивная реакция, направленная на усиление взаимосвязей местной неспецифической защиты и специфического иммунного ответа [4, 11].

Влияние СВЧ-излучения на фактор транскрипции STAT6, обеспечивающий поляризацию «наивных» Т-хелперов в Th2-типа, проявляющееся понижением его внутриклеточной концентрации, указывает на угнетение молекулярных механизмов формирования иммунного ответа в направлении Th2-типа, что можно считать проявлением адаптивного эффекта облучения, учитывая исходно высокую его внутриклеточную концентрацию [4].

Проведенный анализ также показал, что при максимальной мощности облучения имеет место нормализация внутриклеточной концентрации JAK2-киназы и фактора транскрипции NF- κ B. Указанные изменения свидетельствуют о приближении клеточной реактивности у реконвалесцентов к ее уровню у здоровых лиц.

Анализ результатов исследования свидетельствует об активации под влиянием облучения МАРК сигнального пути. При этом в наибольшей степени облучение способствует повышению активности МАРК38, принимающей участие в формировании ответа на цитокины и развитии воспаления [4, 9]. Под влиянием облучения также наблюдается повышение продукции клетками цельной крови ИЛ-23 и ИЛ-12, активирующих и сопрягающих эффекторные механизмы врожденного и адаптивного иммунного ответа [4].

Таким образом, полученные результаты указывают, что низкоинтенсивное СВЧ-излучение на частотах резонансной прозрачности водных сред оказывает выраженный регуляторный эффект в отношении функциональной активности клеток иммунной системы у больных ВП.

Список литературы

1. Бриль Г.Е., Егорова А.В., Бугаева И.О., Дубовицкий С.А., Власкин С.В., Постнов Д.Э. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения на процесс дегидратационной самоорганизации гистона H1 // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 3 (часть 1). – С. 27–31.
2. Забродский П.Ф., Гришин В.А., Бородавко В.К. Механизм снижения фагоцитарно-метаболической активности

нейтрофилов и продукции провоспалительных цитокинов под влиянием хронической интоксикации фосфорорганическими веществами // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 4. – С. 457–460.

3. Информационные технологии в медицине: монография / А.А. Хадарцев и др.; под науч. ред. А.А. Хадарцева. – Тула, 2006. – 272 с.

4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.

5. Свистунов А.А., Забродский П.Ф., Лим В.Г., Гришин В.А. Изменение функции TH1- и TH2- лимфоцитов и цитокинового профиля при хронической интоксикации этанолом // Саратовский научно-медицинский журнал, 2010. – т.6, № 2. – С. 307–309.

6. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С. Исследование возможности использования нетеплового СВЧ-излучения в реабилитационном периоде у больных внебольничной пневмонией // Физиотерапевт. – 2011. – № 4. – С. 12–17.

7. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 4. – С. 7–9.

8. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Ганиюков С.П. Трансформация техногенных загрязнителей в атмосферном воздухе // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 12. – С. 158–154.

9. Francis Dodeller, Hendrik Schulze-Koops. The p38 mitogen-activated protein kinase signaling cascade in CD4 T cells // Arthritis Research & Therapy. – 2006, 8: 205 doi:10.1186/ar1905.

10. Quinton L.J., Jones M.R., Simms B.T., Kogan M.S., Robson B.E., Skerrett S.J., Mizgerd J.P. Functions and regulation of nf-kappab rela during pneumococcal pneumonia // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – № 3. – P. 1896–1903.

11. Ivanov S., Renneson J., Trottein F., et al. Interleukin-22 reduces lung inflammation during influenza A virus infection and protects against secondary bacterial infection // J. Virol. June 2013; 87:12 6911-6924.

References

1. Brill' G.E., Egorova A.V., Bugaeva I.O., Dubovickij S.A., Vlaskin S.V., Post-nov D.Je. Vlijanie nizkointensivnogo jelektromagnitnogo izlucheniya na process degidrata-cionnoj samoorganizacii gistona N1 // Fundamental'nye issledovaniya. 2013. no. 3 (chast' 1). pp. 27–31.

2. Zabrodskij P.F., Grishin V.A., Borodavko V.K. Mehanizm snizheniya fagocitar-no-metabolicheskoy aktivnosti nejtrofilov i produkcii provospalitel'nyh citokinov pod vlijaniem

hronicheskoy intoksikacii fosfororganicheskimi veshhestvami // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny, 2013. T.155, no. 4. pp. 457–460.

3. Informacionnye tehnologii v medicine: Monografija / Hadarcev A.A. [i dr.] [nauch. Red. A.A. Hadarceva] Tula, 2006. 272 p.

4. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny.– SPb: ООО «Izdatel'stvo Foli-ant», 2008. 552 p.

5. Svistunov A.A., Zabrodskij P.F., Lim V.G., Grishin V.A. Izmenenie funkicii TH1- i TH2- limfocitov i citokinovogo profilja pri hronicheskoy intoksikacii jetano-lom// Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal, 2010.-t.6, no. 2. pp. 307–309.

6. Terehov I.V., Soloduhin K.A., Nikiforov V.S. Issledovanie vozmozhnosti is-pol'zovanija neteplovogo SVCh-izlucheniya v reabilitacionnom periode u bol'nyh vnebol'-nich-noj pnevmoniej // Fizioterapevt. 2011. no. 4. pp. 12–17.

7. Hadarcev A.A., Es'kov V.M., Hadarcev V.A., Ivanov D.V. Kletochnye tehnologii s pozicij sinergetiki // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2009. no. 4. pp. 7–9.

8. Hadarcev A.A., Hrupachev A.G., Ganjukov S.P. Transformacija tehnogennyh za-grjaznitelej v atmosfernom vozduhe // Fundamental'nye issledovaniya. 2010. no. 12. pp. 158–154.

9. Francis Dodeller, Hendrik Schulze-Koops. The p38 mitogen-activated protein kinase signaling cascade in CD4 T cells // Arthritis Research & Therapy 2006, 8:205 doi:10.1186/ar1905.

10. Quinton L.J., Jones M.R., Simms B.T., Kogan M.S., Robson B.E., Skerrett S.J., Mizgerd J.P. Functions and regulation of nf-kappab rela during pneumococcal pneumonia // J. Immunol. 2007, Vol. 178. no. 3. pp. 1896–1903.

11. Ivanov S., Renneson J., Trottein F., et al. Interleukin-22 reduces lung inflammation during influenza A virus infection and protects against secondary bacterial infection // J. Virol. June 2013; 87:12 6911-6924.

Рецензенты:

Киреев С.С., д.м.н., профессор, вице-президент Тульского регионального отделения межрегиональной общественной организации «Академия медико-технических наук», г. Тула;

Хрупачев А.Г., д.т.н., лауреат государственной премии РФ, лауреат премии правительства РФ в области науки и техники, академик АМТН, г. Тула.

Работа поступила в редакцию 02.10.2014.

УДК 612.111.6:612.126.31:577.352.4:616.1:546.215

ВЛИЯНИЕ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА НА Ca^{2+} -АКТИВИРУЕМУЮ K^{+} -ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ ОБЪЕМА КЛЕТОК**¹Трубачева О.А., ²Петрова И.В., ¹Гусакова А.М., ¹Суслова Т.Е.**¹ФГБНУ «НИИ кардиологии», Томск;²ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск, e-mail: otrubacheva@inbox.ru

В настоящем исследовании изучено влияние пероксида водорода на Ca^{2+} -зависимую K^{+} -проницаемость мембраны эритроцитов в условиях сжатия клеток у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Показано что уровень гликозилированного гемоглобина A1, а также показатели липидного обмена были достоверно выше у больных обеих групп по сравнению со здоровыми лицами. Установлено, что Ca^{2+} -активируемая калиевая проницаемость мембраны эритроцитов в изотонической среде инкубации существенно снижена у больных СД 2 типа в сочетании с АГ, но не у больных ИБС. Сжатие клеток вызывает увеличение Ca^{2+} -активируемой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов только у здоровых доноров, но не у обследованных пациентов. Добавление пероксида водорода (10^{-5} М) в среду с повышенной осмолярностью (520 мОсм) вызывает достоверное снижение Ca^{2+} -активируемой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов у здоровых доноров, но не у больных обеих групп. Причиной обнаруженного эффекта может быть гликозилирование белков цитоскелета у больных ИБС и СД 2 типа в сочетании с АГ.

Ключевые слова: эритроциты, Ca^{2+} -активируемая K^{+} -проницаемость, пероксид водорода, сжатие клеток

EFFECT OF HYDROGEN PEROXIDE ON Ca^{2+} -ACTIVATED K^{+} -PERMEABILITY OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISORDERS IN A CHANGING CELL VOLUME**¹Trubacheva O.A., ²Petrova I.V., ¹Gusakova A.M., ¹Suslova T.E.**¹FGBNU «Research Institute of Cardiology», Tomsk;²GER GBOU SSMU Health Ministry of Russia, Tomsk, e-mail: otrubacheva@inbox.ru

The present study elucidated the effects of hydrogen peroxide on Ca^{2+} -dependent K^{+} permeability of membranes in shrunken red blood cells isolated from patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. Data showed that both the level of glycosylated hemoglobin A1 and all the indicators of lipid metabolism were significantly higher in both groups of patients compared with healthy individuals. Calcium-activated K^{+} permeability of erythrocyte membranes, incubated in isosmotic medium, was significantly reduced in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension unlike patients with coronary artery disease. Cell shrinkage caused an increase in Ca^{2+} -activated K^{+} permeability of erythrocyte membranes only in healthy donors, not in patients. Application of hydrogen peroxide (10^{-5} M) to the hyperosmotic medium (520 mOsm) caused a significant decrease in Ca^{2+} -activated K^{+} permeability of red blood cell membranes isolated from healthy donors unlike patients. Observed effect may be caused by an increase in erythrocyte membrane microviscosity and glycosylation of cytoskeletal proteins in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus associated with hypertension.

Keywords: red blood cells, Ca^{2+} -activated K^{+} -permeability, hydrogen peroxide, shrinkage of cells

Актуальность проведенного исследования определяется широкой распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) и метаболических нарушений, объединенных развитием состояния инсулинорезистентности, к которым, в частности, относятся сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) и артериальную гипертензию (АГ). Выделено более 200 факторов риска ИБС, из которых наиболее существенными являются нарушение липидного обмена, артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни, ожирение, хронический стресс. Комплекс таких нарушений сопровождается изменениями со стороны многих органов и систем, в том числе наблюдается высокая частота

атеросклеротических поражений сосудов сердца, периферических и церебральных сосудов, а также нарушений микроциркуляторного русла [2].

Эритроциты периферической крови являются универсальной моделью для оценки степени и глубины повреждения мембран при патологическом процессе [3]. С другой стороны, нарушения структурно-функционального состояния мембраны эритроцитов могут рассматриваться как одно из звеньев патогенеза ряда заболеваний, в частности, ИБС и СД 2 типа. При этих заболеваниях наблюдаются нарушения липидного и углеводного обмена, повышенная продукция активных форм кислорода, что приводит

к изменению структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов. Одним из важнейших нарушений при СД 2 типа и ИБС является снижение деформируемости эритроцитов и сокращение времени их жизни, что часто связывают с повышением внутриклеточной концентрации ионов кальция.

В изменении деформируемости и программируемой гибели эритроцитов определенную роль играют Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы ($\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналы) средней проводимости, или Gardos-каналы этих клеток [5, 8].

Регуляция $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналов эритроцитов осуществляется несколькими путями. Один из них связан с белками цитоскелета эритроцитов без участия протеинкиназ [1], другой опосредован активными формами кислорода [6].

Возможно, в эритроцитах больных ИБС и СД 2 типа нарушена регуляция $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналов, что является одной из причин снижения деформируемости красных клеток крови и сокращения продолжительности их жизни.

В связи с вышесказанным представляется весьма актуальным изучение регуляции $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналов эритроцитов при патологическом процессе, сопровождающемся окислительным повреждением клеток.

Цель исследования: изучить влияние пероксида водорода на Ca^{2+} -активируемую K^+ -проницаемость мембраны эритроцитов больных ИБС и СД 2 типа при изменении объема клеток.

Материал и методы исследования

В исследовании использовались упакованные эритроциты, выделенные из венозной крови. Группу больных ИБС составили 20 человек в возрасте от 36 до 62 лет (9 мужчин и 11 женщин). В группу больных СД 2 типа в сочетании с АГ вошли 13 человек в возрасте от 34 до 58 лет (6 мужчин и 7 женщин). Клинический диагноз верифицировали с помощью клинико-лабораторных методов исследования на базе отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии (руководитель – академик РАМН Р.С. Карпов). В контрольную группу вошли 15 практически здоровых добровольцев, не страдающих ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, ожирением, с нормальным артериальным давлением, без сосудистых и эндокринных заболеваний в анамнезе, сопоставимых по полу и возрасту с группами больных.

Для исследования Ca^{2+} -активируемой K^+ -проницаемости был применен метод регистрации мембранного потенциала в суспензии эритроцитов по изменениям pH среды инкубации в присутствии протонатора, основанный на том, что в этих условиях распределение протонов зависит от мембранного потенциала [4]. В качестве параметров, характеризующих Ca^{2+} -зависимую калиевую проницаемость, использовали амплитуду гиперполяризационного ответа (ГО) (параметр ΔE) – значение мембранного потенциала, соответствующее максимальному уровню гиперполяризации мембраны в ответ на добавление

A23187 (мВ), а также скорость развития гиперполяризации (параметр V_p) (мэкВ/мин мл клеток).

Для сжатия клеток упакованные эритроциты помещали в среду, содержащую 150 мМ NaCl, 1 мМ KCl, 1 мМ MgCl_2 , 10 мМ глюкозы, 10 мМ CaCl₂ и 200 мМ сахарозы. Кроме того, стандартными методами определяли параметры, характеризующие углеводный и липидный обмен обследованных лиц (таблица).

Математическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ SPSS for Windows 11.5. Для каждого параметра определяли значения медианы (М) и квартилей (Q2-Q3). Достоверность различий между группами определяли по непараметрическому критерию Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что ряд параметров, характеризующих углеводный и липидный обмен, достоверно отличается у больных обеих групп и здоровых лиц. В частности, это касалось уровня гликозилированного гемоглобина A1, а также показателей липидного обмена (таблица). Следует отметить, что в большей степени увеличение этих параметров отмечалось у больных СД 2 типа в сочетании с АГ.

Обнаруженные у больных обеих групп нарушения углеводного и липидного обмена закономерно отражаются и на структурно-функциональном состоянии эритроцитарной мембраны [3] и тесно связанных с ней белков цитоскелета, что может изменить функционирование мембраносвязанных белков, в частности транспортных белков.

Действительно, исследование параметров, отражающих активность $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналов эритроцитов, показало существенные изменения в их функционировании у больных по сравнению со здоровыми донорами.

Так, амплитуда ГО, полученного в изотонической среде инкубации, оказалась достоверно ниже по сравнению с контрольными значениями у больных СД 2 типа в сочетании с АГ, но не у больных ИБС (рис. 1).

Сниженная Ca^{2+} -активируемая калиевая проницаемость мембраны эритроцитов у больных СД 2 типа в сочетании с АГ может свидетельствовать о более глубоких повреждениях мембраны клеток и белков цитоскелета при этом заболевании по сравнению с больными ИБС. Известно, что важную роль в регуляции ион-транспортных систем эритроцитов играют белки цитоскелета, в частности спектрин [1]. У больных СД 2 типа отмечается гликозилирование не только гемоглобина, но и основного белка цитоскелета эритроцитов – спектрина [8], что может оказывать влияние на деятельность мембраносвязанных белков ионных каналов. Действительно, содержание гликозилированного гемоглобина выше у больных СД 2 типа в сочетании с АГ, чем у больных ИБС (таблица).

Клинико-лабораторная характеристика больных ишемической болезнью сердца, больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией и здоровых добровольцев

Показатель	Больные ИБС	Больные СД 2 типа в сочетании с АГ	Здоровые добровольцы
Длительность диабета, года		11 ± 3	Не выявлено
Длительность артериальной гипертензии, года	6 ± 2	9 ± 2	Не выявлено
Длительность ИБС, года	7 ± 2	4 ± 1	Не выявлено
Показатели контроля артериального давления			
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	130 ± 5,60	146 ± 9,80*	121 ± 10,60
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	90 ± 6,98	91 ± 2,34*	88 ± 1,98
Показатели углеводного обмена			
Гликозилированный гемоглобин A1, % от общего гемоглобина	6,5 ± 0,54*	8,71 ± 0,39*	5,21 ± 0,39
Глюкоза (базальная концентрация), ммоль/л	5,1 ± 0,26	6,89 ± 0,56*	4,29 ± 0,15
Глюкоза (постпрандиальный уровень), ммоль/л	5,4 ± 0,34	9,50 ± 0,72*	4,40 ± 0,13
Показатели липидного обмена			
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 ± 0,06*	6,09 ± 0,21*	4,12 ± 0,19
ЛПНП, ммоль/л	2,81 ± 0,29*	3,81 ± 0,17*	2,5 ± 0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,12 ± 0,21	1,02 ± 0,06*	1,34 ± 0,12
Триглицериды, ммоль/л	2,45 ± 0,57*	2,84 ± 0,30*	1,42 ± 0,17
Показатель массы тела			
Индекс массы тела, кг/м ²	28,42 ± 1,34*	32,63 ± 1,79*	24 ± 0,94

Примечание. Отмечены параметры, достоверно отличающиеся от показателей здоровых доноров.

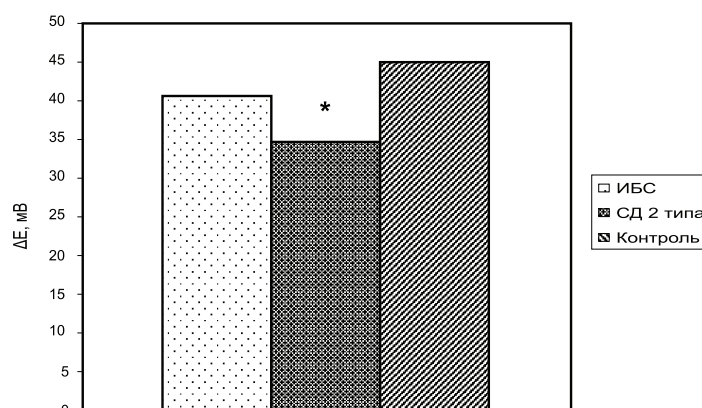


Рис. 1. Амплитуда гиперполяризационного ответа (ΔE) эритроцитов больных ИБС, СД 2 типа в сочетании с АГ и практически здоровых добровольцев (контроль) в условиях изоосмотической среды инкубации. * отмечены параметры, достоверно отличающиеся от контрольных ($p < 0,05$)

Изменение объема эритроцитов сопровождается структурными перестройками белков мембранного каркаса этих клеток, что отражается на активности ионтранспортных систем клеток [1].

Сжатие эритроцитов вследствие помещения их в среду с повышенной осмоляльностью (520 мосм) достоверно не изменяло амплитуду гиперполяризационного ответа у больных ИБС и СД 2 типа, но существенно увеличивало этот параметр у здоровых доноров (рис. 2).

В то же время в этих условиях наблюдалось достоверное увеличение скорости нарастания ГО как у больных ИБС, так и у здоровых доноров (рис. 3). Ранее нами было показано, что активные формы кислорода, в том числе и пероксид водорода, участвуют в регуляции $K^+(Ca^{2+})$ -каналов эритроцитов [6].

В следующей серии экспериментов в изоосмотическую и гиперосмотическую среду инкубации эритроцитов добавляли H_2O_2 (10^{-5} М). Оказалось, что в изоосмо-

тической среде амплитуда ГО достоверно снижалась у больных ИБС и здоровых до-

норов, но не больных СД 2 типа в сочетании с АГ (рис. 4).

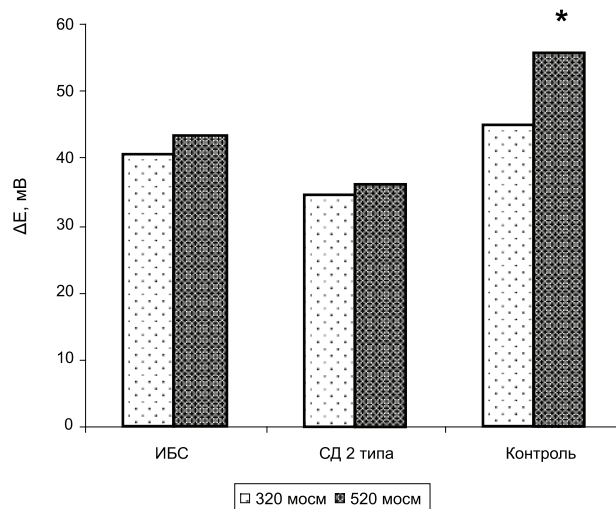


Рис. 2. Амплитуда гиперполяризационного ответа (ΔE) эритроцитов больных ИБС, СД 2 типа и практически здоровых добровольцев (контроль) в условиях повышенной осмолярности (520 мосм). * отмечены параметры, достоверно отличающиеся от контрольных ($p < 0,05$)

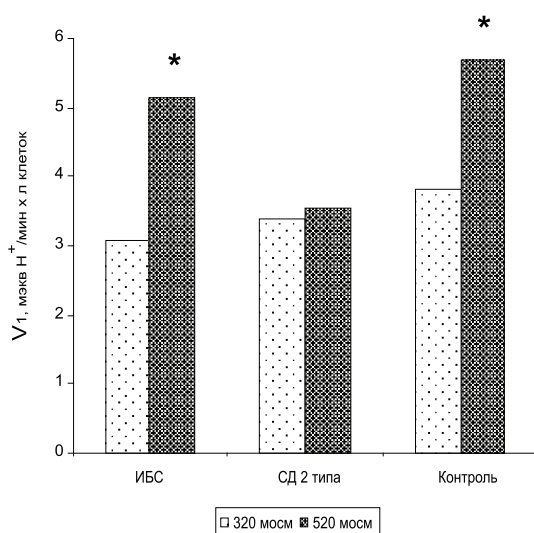


Рис. 3. Скорость развития гиперполяризационного ответа (V_1) эритроцитов больных ИБС, СД 2 типа и практически здоровых добровольцев (контроль) в изоосмотической среде (320 мосм) инкубации и в условиях повышенной осмолярности (520 мосм). * отмечены параметры, достоверно отличающиеся от контрольных ($p < 0,05$)

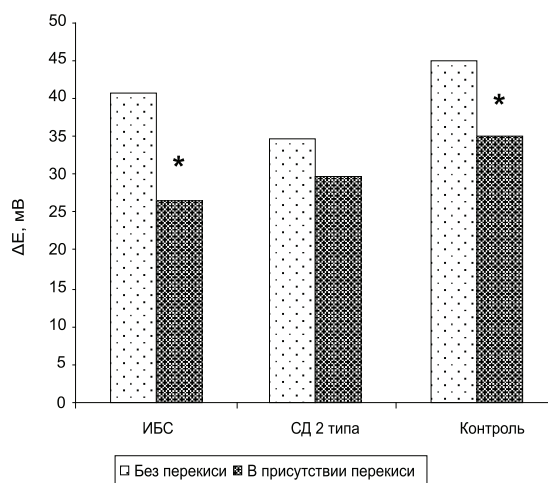


Рис. 4. Влияние пероксида водорода ($10^{-5} M$) на амплитуду гиперполяризационного ответа (ΔE) эритроцитов больных ИБС, СД 2 типа в условиях изоосмотической среды инкубации (320 мосм). * отмечены параметры, достоверно отличающиеся от контрольных ($p < 0,05$)

Добавление пероксида водорода в среду с повышенной осмолярностью (520 мосм) не вызвало достоверных изменений амплитуды ГО эритроцитов больных обеих групп по сравнению со значениями амплитуды ГО

в среде той же осмолярности. В то же время в этих условиях наблюдалось достоверное снижение амплитуды ГО у практически здоровых доноров-добровольцев (рис. 5). Кроме того, у здоровых доноров достоверно

снижалась и скорость развития ГО. Наиболее вероятной причиной обнаруженного эффекта является воздействие пероксида водорода на белки цитоскелета, что приводит к снижению Ca^{2+} -активируемой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов в условиях повышенной осмолярности [7]. Полученные данные свидетельствуют об изменении спектрин-обусловленной регуляции $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$ -каналов эритроцитов у больных обеих групп.

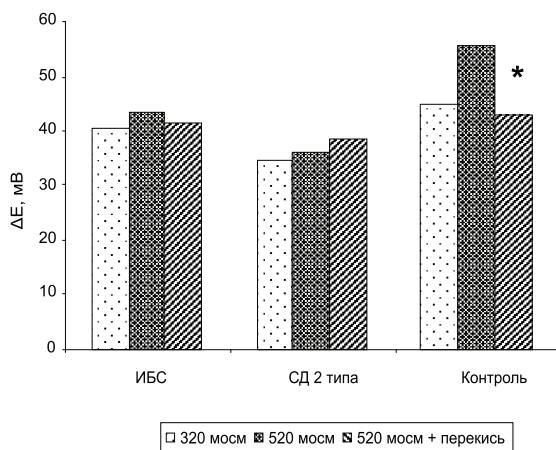


Рис. 5. Влияние пероксида водорода (10^{-5} М) на амплитуду гиперполяризационного ответа (ΔE) эритроцитов больных ИБС, СД 2 типа и практически здоровых доноров-добровольцев (контроль) в условиях сжатия клеток. * отмечены параметры, достоверно отличающиеся от значений, полученных в гипертонической среде инкубации в отсутствие пероксида водорода. ($p < 0,05$)

Заключение

Таким образом, наиболее существенные изменения Ca^{2+} -активируемой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов отмечаются у больных СД 2 типа в сочетании с АГ, что свидетельствует о существенных изменениях в регуляции Ca^{2+} -зависимых калиевых каналов, связанных с белками цитоскелета.

Список литературы

1. Гурло Т.Г., Аксентев С.Л., Окунь И.М. и др. Участие мембранного каркаса и интермедиатов фосфолипидного обмена в объемной регуляции Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта в эритроцитах. // Биол. мембраны. – 1991. – Т. 8. – С. 870–876.
2. Мамедов М.Н. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / М.Н. Мамедов, А.М. Олферьев, А.Н. Бритов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 1. – С. 12–15.
3. Новицкий В.В. Физиология и патофизиология эритроцита / В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Е.А. Степовая и др. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. – 202 с.
4. Орлов С.Н. Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы эритроцитов, исследованные методом регистрации Ca_2^{2+} -индуцированных изменений мембранного потенциала / С.Н. Орлов, И.В. Петрова, Н.И. Покудин и др. // Биол. мембраны. – 1992. – Т. 9, № 9. – С. 885–903.
5. Трубаева О.А. Влияние повышенной Ca^{2+} -зависимой калиевой проницаемости на деформируемость эритроцитов / Е.В. Шахристова, А.И. Галич, И.В. Петрова // Вестник ТГПУ. – 2011. – № 5. – С. 69–79.
6. Трубаева О.А. Участие активных форм кислорода в регуляции Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов эритроцитов / С.В. Кремено, И.В. Петрова, А.В. Ситожевский, О.В. Груздева, В.В. Иванов, Т.Е. Суслова // Бюллетень сибирской медицины. – Томск, 2009. – № 2. – С. 56–60.
7. Трубаева О.А., Петрова И.В. Влияние перекиси водорода на Ca^{2+} -зависимую калиевую проницаемость мембраны эритроцитов человека в условиях сжатия клеток // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 382–385.
8. Lang F. Mechanisms and significance of eryptosis / K.S. Lang, P.A. Lang, S.M. Huber, T. Wieder // Antioxid Redox Signal. – 2006. – № 8 (8). – С. 1183–92.
9. Mahindrakar Y.S. Comparison between erythrocyte hemoglobin and spectrin glycosylation and role of oxidative stress in type-2 diabetes mellitus / A.N. Suryakar, R.D. Ankush, R.V. Katkam and K.M. Kumbhar // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2007. – № 22 (1). – С. 91–94.
1. Gurlo T.G., Aksentev S.L., Okun' I.M. i dr. Uchastie membrannogo karkasa i intermediatov fosfolipidnogo obmena v obemnoj reguljacii Na^+ , K^+ , 2Cl^- -kotransporta v jeritrocitah // Biol. membrany. 1991. T. 8. pp. 870–876.
2. Mamedov M.N. Tkanevaja insulinorezistentnost': stepen' vyrazhenija i vzaimosvjaz' s faktorami riska serdečno-sosudistyh zabolevanij / M.N. Mamedov, A.M. Olfer'ev, A.N. Britov i dr. // Rossijskij kardiologičeskij zhurnal. 2000. no. 1. pp. 12–15.
3. Novickij V.V. Fiziologija i patofiziologija jeritrocita / V.V. Novickij, N.V. Rjazanceva, E.A. Stepovaja i dr. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta, 2004. 202 p.
4. Orlov S.N. Sa^{2+} -aktiviruemye kalievye kanaly jeritrocitov, issledovannye metodom registracii Sa^{2+} -inducirovannyh izmenenij membrannogo potencijala / S.N. Orlov, I.V. Petrova, N.I. Pokudin i dr. // Biol. membrany. 1992. T. 9, no. 9. pp. 885–903.
5. Trubacheva O.A. Vlijanie povyshennoj Ca^{2+} -zavisimoj kalievoj pronicaemosti na deformiruemość jeritrocitov / E.V. Shahristova, A.I. Galich, I.V. Petrova // Vestnik TGPU. 2011. no. 5. pp. 69–79.
6. Trubacheva O.A. Uchastie aktivnyh form kisloroda v reguljacii Ca^{2+} -aktiviruemyh K^+ -kanalov jeritrocitov / S.V. Kremeno, I.V. Petrova, A.V. Sitozhevskij, O.V. Gruzdeva, V.V. Ivanov, T.E. Suslova // Bjulleten' sibirskoj mediciny. Tomsk, 2009. no. 2. pp. 56–60.
7. Trubacheva O.A., Petrova I.V. Vlijanie perekisi vodoroda na Sa^{2+} -zavisimuju kalievuju pronicaemość membrany jeritrocitov čeloveka v uslovijah szhatija kletok // Fundamental'nye issledovanija. 2013. no. 3. pp. 382–385.
8. Lang F. Mechanisms and significance of eryptosis / K.S. Lang, P.A. Lang, S.M. Huber, T. Wieder // Antioxid Redox Signal. 2006. no. 8 (8). pp. 1183–92.
9. Mahindrakar Y.S. Comparison between erythrocyte hemoglobin and spectrin glycosylation and role of oxidative stress in type-2 diabetes mellitus / A.N. Suryakar, R.D. Ankush, R.V. Katkam and K.M. Kumbhar // Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2007. no. 22 (1). pp. 91–94.

Рецензенты:

Степовая Е.А., д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск;
Ласукова Т.В., д.б.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин, ГБОУ ВПО «Томский государственный педагогический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 14.10.2014.

УДК 616.12.-008.331.1.61-002

ЭТИОЛОГИЯ НЕФРОГЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Францев Р.С., Чумаков П.И.

*Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь,
e-mail: karpov25@rambler.ru*

Проведен анализ причин возникновения нефрогенной артериальной гипертензии, её распространённость в структуре вторичной артериальной гипертензии. Установлена тесная взаимосвязь вторичной АГ с почечной патологией, в основе которой могут лежать наследственные аномалии почек и их сосудов. Наиболее частой аномалией почек является их удвоение, которое встречается у 1 из 150 новорождённых. Удвоенная почка нередко сопровождается артериальной гипертензией, которая плохо поддается лечению антигипертензивными препаратами и склонна к злокачественному течению. Особенностью кровоснабжения удвоенной почки в ряде случаев (14%) является наличие добавочных прободящих артерий, которые кровоснабжают тот участок паренхимы, где они распределяются, что приводит к нарушению внутривисцеральной динамики. Своевременная диагностика этого вида нефрогенной гипертензии имеет важное значение, поскольку путём хирургического устранения причин, вызывающих нарушение почечного кровоснабжения, можно остановить прогрессирование болезни и добиться полного выздоровления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, удвоение почек, нефрогенная артериальная гипертензия, добавочные почечные артерии, внутривисцеральная гемодинамика

ETIOLOGY OF RENAL OF HYPERTENSION

Frantsev R.S., Chumakov P.I.

Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru

The analysis of the causes of renal arterial hypertension, its prevalence in the structure of secondary hypertension. The close relationship of secondary hypertension with renal impairment, which is based may underlie hereditary anomalies of the kidneys and blood vessels. The most common abnormality of the kidneys is their doubling, which occurs in 1 in 150 newborns. Twice the kidney is often accompanied by hypertension, which responds poorly to treatment with antihypertensive drugs and prone to malignant course. The peculiarity of the blood supply to the kidneys twice in some cases (14%) is the presence of additional perforating arteries that supply blood to that portion of the parenchyma, where they are distributed, which leads to disruption of intrarenal dynamics. Timely diagnosis of this type of renal hypertension is important because by surgical removal of the causes of renal blood supply, it is possible to stop the progression of the disease and to achieve full recovery.

Keywords: hypertension, a doubling of the kidneys, renal arterial hypertension, extra renal arteries, renal hemodynamics

На сегодняшний день артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний среди трудоспособного населения в большинстве стран мира, в том числе и в РФ. Поэтому поиск причин этого недуга продолжает оставаться актуальным для отечественных и зарубежных специалистов.

Еще на заре возникновения учения об артериальной гипертензии была установлена тесная связь её с почечной патологией. Сам Р. Брайт связывал АГ и почки «навсегда вместе». Сегодня открыто множество механизмов формирования и закрепления АГ, которые в той или иной степени «завязаны» на почках, и в то же время остается масса вопросов и противоречий [11].

В настоящее время уже не вызывает сомнений положение о том, что истоки артериальной гипертензии взрослых скрыты в детском и подростковом возрасте. По данным популяционных исследований, проведенных в России среди детей и подростков, частота повышения артериально-

го давления у них составляет в зависимости от возраста от 3 до 18%. В дальнейшем у каждого третьего ребенка с повышенным АД формируется стойкая артериальная гипертензия [22].

В общей юношеской популяции выявляется 12% лиц с артериальной гипертензией, а число лиц с наличием «высокого нормального артериального давления» достигает 20%. Более половины из них характеризуется наличием отягощенной наследственности по развитию ранних сердечно-сосудистых заболеваний и выделяется в группу риска [9].

Наследственный характер синдрома хронической артериальной гипертензии у человека в настоящее время считается фактом, полностью доказанным данными популяционно-генетических, семейно-генеалогических и клинических исследований [1, 33].

Предполагается, что в основе большого числа АГ могут лежать наследственные аномалии почек, их сосудов и других органов мочевыделительной системы [7].

Самой распространенной аномалией мочевыводящей системы является удвоение почек, которое встречается у 1 из 150 новорожденных, в 2 раза чаще у девочек. В клинике удвоение почек выявляется в соотношении 1:30, соотношение между право-, лево- и двусторонним удвоением составляет 4:2:1. При патологоанатомическом исследовании данную аномалию обнаруживают в 3–4% вскрытий. Удвоение мочевых органов представляет собой слияние нормальной почки с небольшой добавочной в одну увеличенную в размере почку. Каждая почка имеет свою систему кровообращения, граница между слившимися почками обозначена бороздкой, которая может варьировать от едва заметной до хорошо выраженной. В удвоенной почке существуют зоны «наложения» внутрипочечных сосудов [10, 8]. Удвоение почек бывает одно- и двусторонним, полным или неполным. Согласно МКБ10, выделяют только рубрику Q 625 – удвоение мочеточника, а удвоение почек в МКБ отсутствует. Клинические проявления этой патологии зависят от заболевания аномальной почки [10].

Принято считать, что удвоенная почка является наименее серьезным вариантом аномалий развития, если рассматривать её как вариант нормы. Но некоторые авторы считают, что это не так.

Функция любых органов определяется оптимальным распределением и заполнением внутриорганной сосудистой сети, зависящей от кровотока в кровоснабжающих их артериях, гемодинамика в которых позволяет эффективно распределять ток крови по всему внутриорганному руслу. Известно, что функция почки в значительной степени зависит от состояния системы почечной артерии. Этим можно объяснить большое число работ, посвященных морфологии почечной артерии и ее ветвей [16]. Исходя из концепции целостности органа и ее систем, отдельные авторы высказывали точку зрения о взаимосвязи и взаимозависимости формы почки, ее массы с объемной структурой ее сосудистой сети [12, 13, 18].

Регистрируемое удвоение или утроение артерий, кровоснабжающих почку, снижение её объёмного кровотока указывают на дезадаптивное перераспределение крови внутри такой почки. Это проявляется так называемой «резистентной» АГ, не поддающейся медикаментозной терапии, которую обнаруживают в 11,0% случаев артериальной гипертензии [21, 15].

Удвоенные и множественные артерии почек выявляются у 25–35% больных артериальной гипертензией, обследованных ангиографически. Роль этой патологии в пато-

генезе гипертензии изучена недостаточно. Она может быть обусловлена несоответствием уровня артериального притока крови к почке уровню венозного оттока и нарушением уродинамики вследствие компрессионного влияния добавочной артерии на мочеточник. Любая из этих причин может активизировать ренопрессорный механизм развития артериальной гипертензии. Важное значение в патогенезе артериальной гипертензии имеет частое развитие стенозирующего процесса в добавочной артерии почек. Артериальная гипертензия может также развиваться при аномальной направленности почечной артерии.

Интерес к вариантной анатомии почечных артерий, в частности клинко-прогностическому значению их удвоения (утроения) определяется, прежде всего, возможностью уточнить представления о закономерности внутрипочечной гемодинамики с более четким выделением ситуаций, когда её особенности приводят к гипо- или гиперфункции отдельных сегментов почки с соответствующей перестройкой активности юкстагломерулярного аппарата, зачастую клинически проявляющейся развитием артериальной гипертензии (АГ), иногда практически не поддающейся антигипертензивной терапии. Тем не менее эти случаи зачастую остаются нерасшифрованными с клинической точки зрения: даже если проводится подробное обследование, оно оказывается, по существу, безрезультатным, поскольку множественные почечные артерии не фигурируют в качестве признанного экспертами варианта реноваскулярной АГ [20].

В большинстве случаев почки кровоснабжаются одиночной почечной артерией (86,0%), а в 14,0% случаев почки ещё имеют добавочные артериальные стволы. Авторы различают добавочные артерии, входящие в почку через её ворота, и так называемые добавочные прободающие артерии. Добавочные прободающие почечные артерии могут отходить от аорты, основного ствола почечной артерии и вступают в паренхиму, как правило, минуя ворота почки. Добавочные прободающие почечные артерии не всегда сопровождаются одноименными венами [18]. По данным литературы, добавочные прободающие артерии наблюдаются в основном у верхнего полюса почки, реже – у нижнего, и в единичных случаях – в средней части почки [17].

Очень важной и характерной особенностью добавочных прободающих артерий почек является то, что они кровоснабжают тот участок органа, где они распределяются. Добавочные прободающие артерии, вхо-

ды в почку, не анастомозируют с ветвями основной почечной артерии, то есть васкуляризация этого участка полностью зависит от добавочной артерии. Внутрпочечные ветви добавочной прободающей почечной артерии занимают одну какую-либо сторону полюса почки, не переходя в область другой стороны этого полюса [14]. По дополнительному сосуду мелкого диаметра в соответствующую часть почечной паренхимы поступает недостаточное количество крови, вследствие чего возникают условия для гипоксии. Нарушение внутрпочечной гемодинамики, возникающее при неизменном суммарном количестве крови, поступающей в удвоенную почку, при неодинаковом снабжении ею различных участков почечной ткани приводит к ишемизации последних, что сопровождается повышением плазменной активности ренина [30].

Реноваскулярная гипертензия, возникающая при ишемии почек из-за поражения почечных артерий, протекает в злокачественной форме, на фоне высоких цифр систолического и диастолического давления, плохо поддается консервативной терапии, сопровождается нарушениями коронарного и мозгового кровообращения, функции почек и быстро приводит к инвалидности и смерти больного [2, 3, 6, 27].

Клиническое значение аномалий развития почек определяется в том числе и тем, что при них в 43–80% случаев создаются условия для присоединения вторичных заболеваний, которые протекают тяжелее, чем в почках обычного строения. При аномалиях развития почек хронический пиелонефрит развивается в 72–81% случаев, причем он имеет упорное течение, при нем часто повышается артериальное давление и быстро прогрессирует почечная недостаточность [19].

Таким образом, анализ современной литературы показывает, что, несмотря на довольно обширный материал, посвященный проблеме нефрогенной артериальной гипертензии, взаимосвязь её возникновения с удвоением почки описана недостаточно полно. До настоящего времени не выявлены частота и морфофункциональные особенности данной патологии, не отработан алгоритм диагностических действий, позволяющих достоверно выделить этот тип артериальной гипертензии из общего понятия гипертонической болезни. Более того, в мировой литературе практически не содержится данных, касающихся лечения артериальной гипертензии, развившейся на фоне удвоения почки.

В связи с этим детальное изучение взаимосвязи АГ с удвоением почки позволит

определить частоту и закономерность выявления АГ при удвоении почки, морфофункциональные характеристики данной патологии с целью дальнейшей разработки оптимальных методов хирургического лечения больных с этим заболеванием.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Шварц Е.И., Шляхто Е.В., Нефедова Ю.Б. Патогенез гипертонической болезни. Первые результаты молекулогенетических исследований // Артериальная гипертензия. – 2000. – Т.6, № 1. – С. 7–15. Ровда Ю.И. Факторы риска и их значимость в развитии артериальной гипертензии у подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 1995.
2. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия и почки. – СПб., 1999. – 296 с.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый* континуум // Журн. сер. недостаточности. – 2002. – т. 3. – № 1. – С. 7–11.
4. Барт Б.Я., Овчинникова А.А., Сванидзе А.П. Использование ультразвуковой доплерографии почечных артерий для диагностики вазоренальной гипертензии на поликлиническом этапе // Вопр. рентген. и радиол. – 1992. – № 5–6. – 20с.
5. Бурых М.П., Бестань Г.С., Проскурняк Р.П., Гагарина М.Ю. Анализ морфометрии почки и чашечно-лоханочной системы человека зрелого возраста // Макро- и микроскопическая анатомия нервной системы. – Харьков, 1986. – С. 63–66.
6. Джавад-Заде М.Д., Фигаров И.Г., Джемилев И.А., Самедов Р.Н. Возможность прогнозирования антигипертензивного эффекта хирургического лечения нефрогенной гипертензии // Вестн. хирургии. – 1992. – т. 149, № 7–8. – С. 39–44.
7. Ефремова Е.Д. Особенности реактивности системного кровообращения у практически здоровых молодых лиц, имеющих родственную связь первой степени с больными гипертонической болезнью: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 112 с.
8. Запорожан В.Н., Бабий И.А., Галич С.Р., Холодкова Е.А., Никитина Н.А., Калашникова Е.А. Врожденные пороки развития: практическое руководство. – Одесса: ОНМедУ, 2012. – 320 с.
9. Мищенко Е.А. Оценка суточного профиля артериального давления, стресс-устойчивости и нейровегетативного статуса у лиц молодого возраста с признаками артериальной гипертензии и высокого нормального давления: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2013.
10. Никитина Н.А., Старец Е.А., Калашникова Е.А., Галич С.Р., Сочинская Т.В., Сочинский А.В., Врожденные аномалии количества почек: частота, этиопатогенез, пренатальная диагностика, клиника, диагностика, лечение и профилактика (часть 2) // Здоровье ребенка. – 2013. – № 7(50).
11. Костюкевич О.И. Артериальная гипертензия и почки: вместе навеки? Можно ли разорвать порочный круг? // РМЖ. – 2010. – № 22.
12. Крылов А.А., 1982; Бурых М.П., 1986.
13. Крылов А.А. Некоторые особенности строения и топографии добавочных артерий почек и их практическое значение // Патогенез, диагностика и лечение ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. – Л., 1982. – С. 22–25.
14. Межидов С.-М.Н. Структурные особенности фиброзной капсулы почки человека // Морфологические ведомости. – 2010. – Вып. 1–2. – С. 34–36.
15. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В., Швецов М.Ю., Салдакеева А.В., Разуваева М.А. Множественные артерии почек как причина резистентной артериальной гипертензии // Клиническая нефрология. – 2009. – № 3. – С. 68–72.

16. Тапфер Х.Х. (1969), Ю.П. Айвар (1984), И.В. Чаиркин, Г. Гуски и Г. Дичерляйн (2000), Э.С. Валишин (2002), W. Kriz (1983), D. Houille., D. Reizine (1986), 139. Тапфер Х.Х. О связи межартериальных пограничных зон с чашечно-лоханочной системой почки // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1969. – т. 57. – Вып. 2. – С. 66–73.

17. Привес М.Г. Некоторые закономерности распределения внутриорганных сосудов. – Ученая заповедь. I-го Ленинградского медицинского института. – 1955. – т. 2. – С. 25–35. Голубев А.А. Анатомические обоснования разрезов почки по данным изучения сосудистой системы по методу коррозионных препаратов // Труды I-го Съезда Российских урологов. – 1927. – № 68. – С. 36–40. Клебанова Е.А. Развитие типов ветвления почечной артерии в детском возрасте // Известия академии педагогических наук РСФСР. – М., 1951. – С. 141–157.

18. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Чава С.В. Функциональная анатомия мочевых органов человека: монография. – Элиста: ЗАОР НПП «Джангар», 2011. – 64 с.

19. Трапезникова М.Ф., Бухаркин Б.В., 1979.

20. Фомин В.В., Куприянов И.Е., Разуваева М.А. Множественные почечные артерии – эпифомен или возможная причина артериальной гипертензии? // Клиническая нефрология. – 2012. – № 5–6. – С. 64–67.

21. Хирманов В.Н. Множественные артерии почек и артериальная гипертензия: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук. – Л., 1981. – 16 с.

22. Царегородцева Л.В. Артериальная гипертония у детей и подростков // Качество жизни. Медицина. – 2005. – № 3. – С. 43–47.

23. Davis B.A., Crook J.E., Vestal R.E., Oates J.A. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy // N Engl J Med. – 1979. – № 301. – P. 1273–1276.

24. de Mast Q., Beutler J.J. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systemic literature review // J Hypertens. – 2009. – № 27. – P. 1333–1340.

25. Holley K.E., Hunt J.C., Brown A.L. Jr, Kincaid O.W., Sheps S.G. Renal artery stenosis. A clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients // Am J Med. – 1964. – № 37. – P. 14–22.

26. Hansen K.J., Edwards M.S., Craven T.E., Cherr G.S., Jackson S.A., Appel R.G., Burke G.L., Dean R.H. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study // J Vasc Surg. – 2002. – № 36. – P. 443–451.

27. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1777–1782.

28. Kuczera P., Włoszczyńska E., Adamczak M., Pencak P., Chudek J., Więdek A. Frequency of renal artery stenosis and variants of renal vascularization in hypertensive patients: analysis of 1,550 angiographies in one centre // J Hum Hypertens. – 2009. – № 23. – P. 396–401.

29. Kalra P.A., Guo H., Gilbertson D.T., Liu J., Chen S.C., Ishani A., Collins A.J., Foley R.N. Atherosclerotic renovascular disease in the United States. – Kidney Int 2010. – № 77. – P. 37–43.

30. Skott O. Renin. am. j. physiol. regul. inter. comp // Physiol. – 2002. – № 282. – R937–939.

31. Van Jaarsveld B.C., Krijnen P., Derckx F.H., Deinum J., Woittiez A.J., Postma C.T., Schalekamp M. Resistance to anti-hypertensive medication as predictor of renal artery stenosis: comparison of two drug regimens // J Hum Hypertens. – 2001. – № 15. – P. 669–676.

32. Van Ampting J.M., Penne E.L., Beek F.J., Koomans H.A., Boer W.H., Beutler J.J. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis // Nephrol Dial Transplant. – 2003. – № 18. – P. 1147–1151.

33. Williams R.R., Hunt S.C., Hopkins P.N. et al. Hypertension // Amer. J. Hypertens. – 1993. – Vol. 6, № 2. – P. 319–327.

References

1. Almazov V.A., Shvarc E.I., Shljahto E.V., Nefedova Ju.B. Patogeneza gipertonicheskoj bolezni. Pervye rezul'taty molekulogeneticheskikh issledovanij // Arterial'naja gipertenzija. 2000. t.6, no. 1. pp. 7–15. Rovda Ju.I. Faktory riska i ih znachimost' v razvitii arterial'noj gipertenzii u podrostkov // Avtoref. diss. kand. med. nauk.-Kemerovo, 1995g.

2. Almazov V.A., Shljahto E.V. Arterial'naja gipertenzija i pochki. SPb. 1999. – 296s.

3. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. Serdechno-sosudistyj* kontinuum // Zhurn. serd. nedostatochnosti. 2002. t. 3. no. 1. pp. 7–11.

4. Bart B.Ja., Ovchinnikova A.A., Svanidze A.P. Ispol'zovanie ul'trazvukovoj dopplerografii pochechnykh arterij dlja diagnostiki vazorenal'noj gipertenzii na poliklinicheskom jetape // Vopr. rentgen. i radiol. 1992. no. 5–6. 20 p.

5. Buryh M.P., Bestan' G.S., Proskurnjak R.P., Gagarina M.Ju. Analiz morfometrii pochki i chashechno-lohanochnoj sistemy cheloveka zrelogo vozrasta. V kn. Makro i mikroskopicheskaja anatomija nervnoj sistemy. Har'kov 1986. pp. 63–66.

6. Dzhavad-Zade M.D., Figarov I.G., Dzhemilev I.A., Samedov R.N. Vozmozhnost' prognozirovaniya antigipertenzivnogo jeffekta hirurgicheskogo lechenija nefrogennoj gipertenzii // Vestn. hirurgii. 1992. t. 149, no. 7 8. pp. 39–44.

7. Efremova E.D. Osobennosti reaktivnosti sistemnogo krovoobrashhenija u prakticheskix doroslykh molodykh lic, imejushchih rodstvennuju svjaz' pervoj stepeni s bol'nymi gipertonicheskoj bolezni'ju // Diss. kand. med. nauk. SPb. 2004g, 112 p.

8. Zaporozhan V.N., Babij I.A., Galich S.R., Holodkova E.A., Nikitina N.A., Kalashnikova E.A. Vrozhdennye poroki razvitija: prakticheskoe rukovodstvo Odessa: ONMedU, 2012g. 320 p.

9. Mishhenko E.A. Ocenka sutochnogo profilja arterial'nogo davlenija, stress-ustojchivosti i nejrovegetativnogo statusa u lic molodogo vozrasta s priznakami arterial'noj gipertenzii i vysokogo normal'nogo davlenija.//Avtoref. diss. kand. med. nauk. Stavropol', 2013.

10. Nikitina N.A., Starec E.A., Kalashnikova E.A., Galich S.R., Sochinskaja T.V., Sochinskij A.V., Vrozhdennye anomalii količestva pochek: chastota, jetiopatogeneza, prenatal'naja diagnostika, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika (chast' 2) zhurnal «Zdorov'e rebenka» 7(50) 2013.

11. Kostjuevich O.I. Arterial'naja gipertenzija i pochki: vmeste naveki? Možno li razorvat' porochnyj krug? RMZh, no. 22, 2010.

12. Krylov A.A., 1982; Buryh M.P., 1986.

13. Krylov A.A. Nekotorye osobennosti stroenija i topografii dobavochnykh arterij pochek i ih prakticheskoe značenie. // Patogeneza, diagnostika i lechenie rjada zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy. Leningrad. 1982. pp. 22–25.

14. Mezhdov S. M.N. Strukturnye osobennosti fibroznoj kapsuly pochki cheloveka / Morfologicheskie vedomosti. 2010. Vyp. 1–2. pp. 34–36.

15. Muhin N.A., Moiseev S.V., Fomin V.V., Shvecov M.Ju., Saldakeeva A.V., Razuvaeva M.A.. Mnozhestvennye arterii pochek kak prichina rezistentnoj arterial'noj gipertenzii. Klinicheskaja nefrologija. no. 3. 2009. pp. 68–72.

16. Tapfer H.H. (1969), Ju.P. Ajvar (1984), I.V. Chairkin, G. Guski i G. Dicherljajn (2000), Je.S. Valishin (2002), W. Kriz (1983), D. Houille., D. Reizine (1986), 139. Tapfer H.H. O svjazi mezharterial'nyh pogranichnyh zon s chashechno-lohanochnoj sistemoj pochki // Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii. 1969. t.57. Vyp. 2. pp. 66–73.

17. Prives M.G. Nekotorye zakonomernosti raspredelenija vnutriorgannyh sosudov. Uchenaja zapoved'. I-go Leningradskogo medicinskogo instituta. 1955. t.2. pp. 25–35. Golubev A.A. Anatomicheskie obosnovanija razrezov pochki po dannym izuchenija sosudistoj sistemy po metodu korrozionnyh preparatov. Trudy I-go Sezda Rossijskikh urologov. S. 36–40. 1927. 68.

Klebanova E.A. Razvitie tipov vetvlenija pochechnoj arterii v detskom vozraste. V kn. Izvestija akademii pedagogicheskikh nauk RSFSR. Moskva. 1951. pp. 141–157.

18. Sapin M.R., Nikitjuk D.B., Chava S.V. Funkcional'naja anatomija mochevyh organov cheloveka (monografija) Jelista: ZAO NPP «Dzhangar», 2011. 64 p.

19. Trapeznikova M.F., Buharkin B.V., 1979.

20. Fomin V.V., Kuprijanov I.E., Razuvaeva M.A., «Mnozhestvennye pochechnye arterii jepifomen ili vozmozhnaja prichina arterial'noj gipertenzii?» dal'nevostochnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet. Izdanie: Klinicheskaja nefrologija. 2012, pp. 64–67, no. 5–6.

21. Hirmanov V.N. Mnozhestvennye arterii pohek i arterial'naja gipertenzija: Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk. Leningrad. 1981. 16 p.

22. Caregorodceva L.V. Arterial'naja gipertonija u detej i podrostkov. // Kachestvo zhizni. Medicina. 2005. no. 3. pp. 43–47.

23. Davis B.A., Crook J.E., Vestal R.E., Oates J.A: Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. N Engl J Med 1979; 301: 1273–1276.

24. de Mast Q., Beutler J.J. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systemic literature review. J Hypertens 2009; 27: 1333–1340.

25. Holley K.E., Hunt J.C., Brown A.L. Jr, Kincaid O.W., Sheps S.G. Renal artery stenosis. A clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients. Am J Med 1964; 37:14–22.

26. Hansen K.J., Edwards M.S., Craven T.E., Cherr G.S., Jackson S.A., Appel R.G., Burke G.L., Dean R.H. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. J Vasc Surg 2002; 36: 443–451.

27. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population // Circulation. 2002. Vol. 106. pp. 1777–1782.

28. Kuczer P., Wloszczyńska E., Adamczak M., Pencak P., Chudek J., Więcek A. Frequency of renal artery stenosis and variants of renal vascularization in hypertensive patients: analysis of 1,550 angiographies in one centre. J Hum Hypertens 2009; 23: 396–401.

29. Kalra P.A., Guo H., Gilbertson D.T., Liu J., Chen S.C., Ishani A., Collins A.J., Foley R.N. Atherosclerotic renovascular disease in the United States. Kidney Int 2010; 77: 37–43.

30. Skott O. Renin. am. j. physiol. regul. inter. comp. physiol 2002; 282: R937–939.

31. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Derckx FH, Deinum J, Woitiez AJ, Postma CT, Schalekamp M: Resistance to antihypertensive medication as predictor of renal artery stenosis: comparison of two drug regimens. J Hum Hypertens 2001; 15: 669–676.

32. Van Ampting JM, Penne EL, Beek FJ, Koomans HA, Boer WH, Beutler JJ: Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1147–1151.

33. Williams R.R., Hunt S.C., Hopkins P.N. et al. Hypertension // Amer. J. Hypertens. 1993. Vol.6, no. 2. pp. 319–327.

Рецензенты:

Байда А.П., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики, СтГМУ, г. Ставрополь;

Долгова И.Н., д.м.н., доцент кафедры нефрологии, СтГМУ, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 07.10.2014.

УДК 616.514:616.5-002-02:616-056.43-056.7-07:575.224

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И КРАПИВНИЦЕЙ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ ФИЛАГГРИНА

¹Хантимерова Э.Ф., ¹Нуртдинова Г.М., ²Карунас А.С., ²Гималова Г.Ф.¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава РФ, Уфа, e-mail: elmirakhanimerova@gmail.com;

²ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН, Уфа

Наряду с ростом числа больных бронхиальной астмой, аллергическим ринитом увеличивается и количество пациентов с аллергическими заболеваниями, протекающими с поражением кожи. Аллергодерматозы встречаются у 20% больных в общей структуре аллергопатологии. Наиболее распространенными среди них являются крапивница и атопический дерматит. Было показано, что нарушение барьерной функции кожи при атопическом дерматите, тесно связанное с мутациями в гене филаггрина, способствует повышенному проникновению аллергенов, обеспечивает готовность к сенсибилизации. Целью нашего исследования явился поиск мутаций *p.ARG501X* и *c.2282del4* в гене филаггрина (*FLG*) среди больных крапивницей и атопическим дерматитом, а также выявление клинико-генетических особенностей аллергодерматозов. В общей выборке больных аллергодерматозами обнаружено 11 пациентов (5,47%), являющихся гетерозиготными носителями мутаций в гене *FLG*, из них семь человек оказались гетерозиготами по делеции *c.2282del4* и четыре пациента – гетерозиготами по мутации *p.ARG501X*. У 6 пациентов с выявленными мутациями был установлен основной диагноз атопического дерматита, у 5 пациентов – крапивница. У больных атопическим дерматитом аллельная частота мутации *c.2282del4* составила 2,58%, мутации *p.ARG501X* – 0,52%. У больных крапивницей мутация *c.2282del4* встречалась с аллельной частотой 0,96%, мутация *p.ARG501X* – 1,44%.

Ключевые слова: атопический дерматит, крапивница, ген филаггрина

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF ATOPIC DERMATITIS AND URTICARIA PATIENTS WITH FLG GENE MUTATIONS

¹Khantimerova E.F., ¹Nurtdinova G.M., ²Karunas A.S., ²Gimalova G.F.¹The Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: elmirakhanimerova@gmail.com;²Genomics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Center of RAS, Ufa

Together with the increase in a number of patients with bronchial asthma and allergic rhinitis, there is also growing number of allergic patients with cutaneous lesions. Allergic dermatitis present in 20% of patients with allergic diseases. Urticaria and atopic dermatitis are the most common among them. It has been shown that skin barrier function defects during atopic dermatitis cause intensified allergen penetration, provide sensitization readiness and are tightly related to filaggrin gene mutations. The aim of our investigation was the search for *p.ARG501X* and *c.2284del4* mutations in the filaggrin gene in patients with urticaria and atopic dermatitis and detection of clinical genetic features of allergic skin diseases. We have found 11 patients (5,47%) in total sample who were heterozygous filaggrin mutations carriers, 7 were heterozygous for *c.2284del4* and 4 were heterozygous for *p.ARG501X*. Six of the detected mutations carriers were diagnosed with atopic dermatitis and five – with urticaria. The frequency of the *c.2284del4* mutation in patients with atopic dermatitis was 2,58%, of the *p.ARG501X* – 0,52%. Patients with urticaria had the *c.2284del4* mutation with the frequency of 0,96% and *p.ARG501X* mutation with the frequency of 1,44%.

Keywords: atopic dermatitis, urticaria, filaggrin gene

По прогнозам ВОЗ, в XXI веке аллергические и иммунодефицитные состояния по распространенности окажутся на первом месте. Распространенность аллергических болезней постоянно растет и в настоящее время составляет 10–30% взрослого населения и 20–50% – детского населения [1, 4].

Наряду с ростом числа больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, увеличивается и количество пациентов с аллергическими заболеваниями, протекающими с поражением кожи. Аллергодерматозы встречаются у 20% больных в общей структуре аллергопатологии. Наиболее распространенными среди них являются крапивница и атопический дерматит [4].

Атопический дерматит (АтД) – это хроническое, рецидивирующее, аллергическое заболевание, развивающееся, как правило, в детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопии, с характерными возрастными особенностями морфологии и локализации очагов воспаления, сопровождающееся выраженным кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [1, 4, 5, 11]. В структуре кожных заболеваний частота АтД составляет от 20 до 40% [4].

Крапивница – этиологически гетерогенная группа заболеваний и состояний, характеризующаяся образованием на коже

зудящих уртикарных высыпаний [2, 4]. Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах, показали, что распространенность хронической крапивницы в общей популяции составляет 0,1–3% [1, 13].

Первым барьером на пути проникновения аллергена оказываются кожа и слизистые оболочки. Одним из генов, участвующих в обеспечении барьерной функции кожи, является ген филаггрина (*FLG*). Было показано, что нарушение барьерной функции кожи при АтД и ихтиозе тесно связано с мутациями в гене филаггрина [10]. Филаггрин – главный белок кератогиалиновых гранул, участвующий в конечной дифференцировке эпидермиса и формировании рогового слоя кожи [4].

Ген филаггрина человека (*FLG*) локализован в хромосомной области 1q21, в которой расположен эпидермальный дифференцировочный комплекс, охватывающий около 30 генов, кодирующих белки, участвующие в конечной дифференцировке эпидермиса. Наиболее распространенными мутациями в гене *FLG* у больных АтД европейского происхождения являются *p.Arg501X* и *c.2282del4*, частота которых в среднем составляет около 30% [4, 5].

Оказалось, что эти мутации гена филаггрина являются предрасполагающими факторами развития не только АтД, но и бронхиальной астмы с сопутствующим АтД, являясь, таким образом, ключевым патогенетическим звеном в развитии «атопического марша» [2, 7, 8, 11].

Нарушение барьерной функции кожи у больных с мутациями в гене *FLG* облегчает проникновение аллергенов и инфекционных агентов через эпидермис, инициирует развитие местной и системной аллергической реакции организма [10].

Целью настоящей работы явилось изучение частоты встречаемости мутаций *c.2282del4*, *p.Arg501X* в гене филаггрина у больных atopическим дерматитом и пациентов с крапивницей и выявление клинико-генетических особенностей аллергодерматозов.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось среди больных, находившихся на стационарном лечении в аллергологическом отделении ГКБ № 21 г. Уфы. Всего был обследован 201 пациент, из них диагноз АтД был установлен у 97 больных (48,2%), диагноз крапивницы – у 104 человек. Среди больных крапивницей диагноз хроническая крапивница был выставлен 47 пациентам (23,4%), острая крапивница – 33 пациентам (16,4%), у 24 больных (12%) выявлено сочетание крапивницы с ангиоотеком. Средний возраст пациентов составил $39,5 \pm 14,1$ лет. Среди них 63 мужчины

и 138 женщин. Все пациенты предварительно дали письменное согласие на участие в проводимом исследовании.

Выделение ДНК осуществляли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Для анализа мутаций (*c.2282del4* и *p.Arg501X*) в гене *FLG* применяли метод полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования мутаций *c.2282del4*, *p.Arg501X* в гене филаггрина, в общей выборке больных аллергодерматозами обнаружено 11 пациентов (5,47%), являющихся гетерозиготными носителями этих мутаций. Мутации *p.Arg501X* и *c.2282del4* локализованы в первом повторе третьего экзона гена *FLG* и обе приводят к остановке трансляции белка. Среди выявленных носителей мутаций 7 человек явились гетерозиготами по делеции *c.2282del4* и 4 пациента – гетерозиготами по мутации *p.Arg501X*. Средний возраст больных составил $41,5 \pm 13,4$ лет. Длительность заболевания у носителей мутаций в гене *FLG* варьировала от 10 до 51 лет, в 54,5% случаях (6 человек) заболевание началось в возрасте до 5 лет. У 6 пациентов с выявленными мутациями был установлен диагноз АтД, у 5 пациентов – крапивница.

Мутация *c.2282del4* была выявлена у 5 (5,15%) больных АтД, мутация *p.Arg501X* – у одного больного АтД (1,03%). Аллельная частота мутации *c.2282del4* у больных АтД составила 2,58%, мутации *p.Arg501X* – 0,52%.

Для дальнейшего анализа клинической картины и анамнестических данных все пациенты с диагнозом АтД были стратифицированы на две группы. Основную группу составили все пациенты АтД, являющиеся гетерозиготными носителями мутаций *c.2282del4*, *p.Arg501X* в гене *FLG*, группа сравнения включала всех больных с диагнозом АтД без мутаций в гене *FLG*.

При анализе причин обострения АтД – 45,1% больных группы сравнения связывали обострение АтД с нарушениями в диете, в основной группе 16,7% случаев были связаны с изменением характера питания. В основной группе 16,7% больных связывали обострение кожного процесса с психоэмоциональным стрессом, а в группе сравнения – 35,2% пациентов. В 33,2% случаев обострения АтД в основной группе происходили при контакте с химическими раздражителями, тогда как в группе сравнения лишь 5,5% пациентов отмечали связь с этим фактором ($p < 0,01$). При анализе основной группы выявлено, что 16,7% случаев обострения дерматоза происходило

при контакте с аэроаллергенами, а в группе сравнения – только 2,2% случаев ($p < 0,05$).

В группе сравнения больных АтД у 22% больных сопутствующим диагнозом является крапивница, в основной группе крапивница в анамнезе наблюдалась в 33,2% случаев. У 13,2% пациентов группы сравнения сопутствующим диагнозом был ангиоотек, в основной группе ангиоотек отмечался у 16,7% пациентов. В группе сравнения отягощенный анамнез по бронхиальной астме выявлен у 2,2% пациентов, а у больных основной группы анамнез был отягощен сопутствующей бронхиальной астмой в 16,7% случаях ($p < 0,05$). Сопутствующий аллергический ринит встречался в группе сравнения в 5,5% случаев, а в основной группе – в 16,7% случаев.

При исследовании анамнеза у 15 пациентов (16,5%) из группы сравнения с диагнозом АтД выявлено наличие atopических заболеваний у ближайших родственников, в основной группе наследуемые аллергические заболевания установлены в 50% случаев (3 пациента).

При анализе по шкале SCORAD в группе сравнения показатели индекса варьировали от 23 до 83,5, в среднем индекс составил $38,4 \pm 10$. В основной группе индекс колебался от 33,2 до 82,9 и в среднем составил $47,7 \pm 18,9$. По степени тяжести больные в основной группе распределены следующим образом: у 4 пациентов (66,7%) отмечена средняя тяжесть АтД, у 2 пациентов (33,3%) выставлен диагноз АтД тяжелой степени.

У больных АтД в основной группе процесс носил диффузный характер у 1 пациента (16,7%) ($p < 0,05$), распространенный характер процесса наблюдался у 2-х человек (33,3%) и ограниченно-локализованный – у 3-х больных (50%). В группе сравнения у 53 (58,3%) пациентов отмечался распространенный характер процесса, у 31 (34,1%) человека процесс носил ограниченно-локализованный характер и у 7 (7,7%) больных наблюдался диффузный процесс.

При анализе наличия мутаций в гене *FLG* среди больных аллергодерматозами мутации *c.2282del4* и *p.Arg501X* выявлены у 5-ти больных крапивницей. Средний возраст больных составил $38,2 \pm 15$.

У двух больных (1,92%) с крапивницей была идентифицирована в гетерозиготном состоянии мутация *c.2282del4*, аллельная частота мутации составила 0,96%. Трое пациентов с крапивницей (2,88%) оказались гетерозиготными носителями мутации *p.Arg501X*, аллельная частота мутации составила 1,44%.

Для анализа клинической картины и анамнестических данных больных крапивницей с мутациями в гене филаггрина все пациенты также были поделены на две группы. Группа сравнения включала всех больных с диагнозом крапивница без мутаций в гене филаггрина, основную группу составили все пациенты с крапивницей с найденными мутациями *c.2282del4*, *p.Arg501X* в гене филаггрина.

В 8,1% случаев больные группы сравнения связывали обострение крапивницы с нарушениями в диете, в основной группе случаев обострения болезни в связи с изменением характера питания не выявлено. В группе сравнения около 6% больных связывали обострение кожного процесса с психоэмоциональным стрессом, в основной группе – 20% пациентов. Около 20% случаев обострения крапивницы в основной группе происходили при контакте с аллергенами, тогда как в группе сравнения лишь 5,8% пациентов отмечали связь с этим фактором. При анализе выявлено 20% случаев обострения крапивницы в основной группе в результате приема лекарственных препаратов, в группе сравнения число случаев лекарственной аллергии составило 14,1%. Достоверных различий влияния провоцирующих факторов на развитие крапивницы в основной группе и группе сравнения не выявлено.

В общей выборке пациентов с диагнозом крапивница сопутствующая аллергопатология встречалась в 45 случаях (45,5%). Наиболее часто сопутствующим аллергическим заболеванием был ангиоотек – в 19,2% случаев у больных в группе сравнения и в 20% случаев в основной группе. У 31,1% пациентов в группе сравнения выявлена сопутствующая бронхиальная астма, а в основной группе в анамнезе бронхиальная астма встречалась в 20% случаев (табл. 3). В группе сравнения у больных крапивницей встречался сопутствующий аллергический ринит в 6,1% случаев, atopический дерматит – в 6,1% случаев, а в основной группе данные сопутствующие заболевания не выявлены.

При исследовании анамнеза, у 3-х пациентов (3%) из группы сравнения с диагнозом крапивница выявлено наличие аллергических заболеваний у ближайших родственников, в основной группе наследуемые аллергические заболевания выявлены в 20% случаев ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенного нами исследования мутаций в гене филаггрина у пациентов с АтД из г. Уфы, мутации *c.2282del4* и *p.ARG501X* были обнаружены у 6-ти человек (6,19%). При этом

гетерозиготами по делеции *c.2282del4* оказались 5,15% обследуемых, а гетерозиготами по мутации *p.ARG501X* – 1,03%. Сравнительный анализ частоты встречаемости мутации *c.2282del4* в гене *FLG* у больных АтД из г. Уфы с данными исследований из других популяций показал, что эта мутация в изучаемой нами группе больных встречается с более низкой частотой, чем у больных АтД из некоторых стран Европы. Она была выявлена у 26,9% больных АтД ирландского происхождения, у 20,8% больных АтД англичан, 16,1% больных АтД датчан, 13,6% больных АтД австрийского и немецкого происхождения [2, 3, 8]. В нашей стране было проведено исследование по выявлению мутаций *c.2282del4* и *p.ARG501X* в гене *FLG* у пациентов с АтД из Западной Сибири. По результатам исследования, мутации *c.2282del4* и *p.ARG501X* в гене филаггрина были обнаружены у 17 человек (11,8%), при этом гетерозиготами по делеции *c.2282del4* оказались 9,1% обследуемых, а гетерозиготами по мутации *p.ARG501X* – 2,1% [3]. Обнаруженная нами частота встречаемости мутации *p.Arg501X* у больных АтД сопоставима с таковой у больных АтД из Западной Сибири, а также с пациентами из Польши (у 1,5% больных), чаще выявляется у больных австрийского и немецкого (6,3% больных), а также датского происхождения (6,5%) [2, 3]. В отличие от исследуемой нами группы больных, мутация *p.ARG501X* с высокой частотой встречается у ирландцев (у 38,5% больных АтД, в основном гетерозигот по мутации) и англичан (у 25,7% больных АтД) [2, 8].

В результате проведенного исследования нами также впервые определена частота встречаемости мутаций в гене *FLG* у больных крапивницей. У двух больных (1,92%) с крапивницей была идентифицирована мутация *c.2282del4* в гетерозиготном состоянии, трое пациентов с крапивницей (2,88%) оказались гетерозиготными носителями мутации *p.Arg501X*. По данным литературы, ранее подобные исследования при крапивнице не проводились, в связи с чем не представляется возможным проведение сопоставления встречаемости мутаций *c.2282del4* и *p.Arg501X* в гене филаггрина у больных крапивницей из других популяций мира.

Выводы

Таким образом, у одиннадцати (5,47%) больных аллергодерматозами выявлены мутации *c.2282del4* и *p.Arg501X* в гене филаггрина. Мутация *c.2282del4* обнаружена у пяти (5,15%) больных АтД, мутация *p.Arg501X* – у одного больного АтД

(1,03%). У двух больных (1,92%) с крапивницей в гетерозиготном состоянии была идентифицирована мутация *c.2282del4*, трое пациентов с крапивницей (2,88%) являлись гетерозиготными носителями мутации *p.Arg501X*. Контакт с бытовыми аллергенами как провоцирующий фактор обострения отмечали 33,3% пациентов основной группы с АтД, являющихся гетерозиготными носителями мутаций *c.2282del4* и *p.Arg501X* в гене филаггрина, и только 5,5% пациентов из группы сравнения ($p < 0,01$). Обострение АтД при контакте с аэроаллергенами отмечали 16,7% больных в основной группе ($p < 0,05$) и 2,2% пациентов в группе сравнения, что, вероятно, связано с повышенным проникновением аллергенов в связи с нарушением барьерной функции кожи у носителей изученных мутаций. Кроме того, выявлена высокая вероятность наследования АтД в группе больных с наличием мутаций в гене филаггрина (16,7%) и сочетания АтД с бронхиальной астмой (33,3%), чем среди больных без наличия данных мутаций ($p < 0,05$).

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о клинко-генетической значимости мутаций в гене *FLG* в развитии таких распространенных аллергодерматозов, как атопический дерматит и крапивница, и подчеркивают необходимость своевременной ДНК-диагностики этих мутаций с целью назначения персонализированной терапии атопического дерматита.

Список литературы

1. Горячкина Л.А., Кашкина К.П. Клиническая аллергология и иммунология. – М.: Миклош, 2009. – 432 с.
2. Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К. Генетика аллергических заболеваний. – Уфа: Гилем, Башк.энцикл., 2013. – 304 с.
3. Саликова Т.И. Мутации в гене филаггрина как predisposing фактор развития атопического дерматита / Т.И. Саликова, В.Н. Максимов, Ю.В. Максимова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 3. – С. 4–7.
4. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунопатология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. – 649 с.
5. Bieber T. Atopic Dermatitis // N Engl J Med. – 2008. – P. 1483–1494.
6. Baurecht H. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data/ Irvine AD, Novak N. // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – P. 1406–1412.
7. Fallon P.G. A homozygous frameshift mutation in the mouse Fig gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming / P.G. Fallon, T. Sasaki, A. Sandilands, L.E. Campbell et al. // Nature Genetics. – 2009. – P. 602–608 p.
8. Palmer Smith, Sandilands A., O'Regan G.M., Liao H., et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis // J Invest Dermatol. – 2006. – P. 1770–1777.
9. Saeki, H., Furue, M., Furukawa, F., Hide, M., Ohtsuki, M., Katayama, I., et al. Guidelines for management of atopic dermatitis // Journal of Dermatology. – 2009. – P. 563–577.

10. Tamari M., Tanaka S., Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases // *Allergol Int.* – 2013. – P. 21–28.
11. Vercelli D. Gene-environment interaction in asthma and allergy: the end of the beginning? // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – P. 145–148.
12. Weidinger S. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations / S. Weidinger, T. Illig, H. Baurecht et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – P. 214–219.
13. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. Management of urticaria: a consensus report / Zuberbier T., Greaves M.W., Juhlin L., Mark H., Stingl G., Henz B.M. // *J Invest Dermatol Symp Proc.* – 2001. – P. 128–131.

References

1. Gorjachkina L.A. Klinicheskaja allergologija i immunologija / Gorjachkina L.A., Kashkina K.P. M.: Miklosh, 2009, pp. 432.
2. Karunas A.S. Genetika allergicheskikh zabolevanij / Karunas A.S., Husnutdinova Je.K. Ufa: Gilem, Bashk.jencikl., 2013, pp. 304.
3. Salikova T.I. Mutacii v gene filaggrina kak predispozicijskij faktor razvitiya atopicheskogo dermatita / T.I. Salikova, V.N. Maksimov, Ju.V. Maksimova // *Klinicheskaja dermatologija i venerologija: Nauchno-prakticheskij zhurnal.* 2010. no. 3. pp. 4–7.
4. Haitov R.M. Allergologija i immunopatologija. Nacional'noe rukovodstvo / Haitov R.M., Il'ina N.I. M.: GJeO-TAR-MED, 2009, p. 649;
5. Bieber T. Atopic Dermatitis / Bieber T. // *N Engl J Med.* 2008. pp. 1483–1494.
6. Baurecht H. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data / Irvine A.D., Novak N. // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. 1406–1412 p.
7. Fallon, P.G. A homozygous frameshift mutation in the mouse Fig gene facilitates enhanced percutaneous allergen prim-

ing / P.G Fallon, T. Sasaki, A. Sandilands, L.E.Campbell et al. // *Nature Genetics.* 2009. pp. 602–608.

8. Palmer, Smith, Sandilands A., O'Regan G.M., Liao H., et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis // *J Invest Dermatol.* 2006. pp. 1770–1777.
9. Saeki, H., Furue, M., Furukawa, F., Hide, M., Ohtsuki, M., Katayama, I., et al. Guidelines for management of atopic dermatitis // *Journal of Dermatology.* 2009. pp. 563–577.
10. Tamari M., Tanaka S., Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases // *Allergol Int.* 2013. pp. 21–28.
11. Vercelli D. Gene-environment interaction in asthma and allergy: the end of the beginning? // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010. pp. 145–148.
12. Weidinger S. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations / S. Weidinger, T. Illig, H. Baurecht et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. pp. 214–219.
13. Zuberbier T., Bindslev-Jensen S., Canonica W. Management of urticaria: a consensus report / Zuberbier T., Greaves M.W., Juhlin L., Mark H., Stingl G., Henz B.M. // *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001. pp. 128–131.

Рецензенты:

Зулкарнеев Р.Х., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Уфа;

Загидуллин Н.Ш., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 10.10.2014.

УДК (616.12 – 008; 46: 616.12 – 008.313) – 036.12

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПОЛНАЯ БЛОКАДА ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

¹Шарапов С.В., ²Столбова М.В., ²Яковлев Д.И.

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Минздрава России», Оренбург,
e-mail: sv.sharapov@gmail.com

Цель – выявить особенности в течении хронической сердечной недостаточности у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса, влияющие на качество их жизни и состояние миокарда. 98 пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Больные были разделены на две группы: больные с различными стадиями хронической сердечной недостаточности и с полной блокадой левой ножки пучка Гиса и больные с ХСН без нарушений проводимости сердца. Всем больным проведены исследования: электрокардиография в 12 стандартных отведениях, электрокардиография высокого разрешения. У всех пациентов с помощью ЭхоКГ оценивалось состояние левых и правых отделов сердца. При изучении качества жизни использовался Миннесотский опросник качества жизни больных с сердечной недостаточностью. Результаты. Наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса у обследованных больных способствует более раннему развитию симптомов ХСН. Ухудшается течение хронической сердечной недостаточности. Ухудшается систолическая функция сердца и состояние миокарда левых отделов сердца у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса. Также отмечается ухудшение качества жизни этих пациентов. Таким образом, наличие у больного полной блокады левой ножки пучка Гиса требует особого внимания со стороны лечащего врача, таким больным должен проводиться более частый контроль параметров работы сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, полная блокада левой ножки пучка Гиса

CHRONIC HEART FAILURE AND TOTAL LEFT BLOCK OF A GIS BUNCH

¹Sharapov S.V., ²Stolbova M.V., ²Yakovlev D.I.

Orenburg State Medical Academy, Orenburg, e-mail: sv.sharapov@gmail.com

The main purpose of study is to reveal CHF with total left block of a Gis bunch patients run characteristics, which influence quality of life, CHF progress and cardiac muscle condition. 98 patients suffering CHF have been studied and divided into 2 groups: having different CHF degrees and a total left Gis bunch block, and CHF patients without cardiac conduction failure. Examinations made: ECG in 12 standard leads and high-release ECG. Left and right heart ventricles were tested with the help of echocardiogram. While quality of life studying, the Minnesota Quality Life questionnaire has been used. A total left block of a Gis bunch presence with the patients under study, facilitates an earlier CHF developing symptoms. A CHF run is being worsened. Systolic and left ventricular functions with a total left block of a Gis bunch patients are being worsened as well as quality of life parameters. Thus, chronic heart failure a special attending doctor's attention. Such patients should undergo more frequent heart parameters testing.

Keywords: chronical heart failure, total left Gis bunch block

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает важное место в структуре заболеваемости и среди причин смертности населения в большинстве экономически развитых стран мира, так как это единственное патологическое состояние сердечно-сосудистой системы, частота и распространенность которого растет с каждым годом [1, 2, 3, 5]. Несмотря на достижения в медицине, частота госпитализаций и летальность больных ХСН остаются высокими [4, 7, 8]. Течение ХСН часто сопровождается развитием нарушений внутрижелудочковой проводимости. Возникновение нарушений внутрижелудочковой проводимости существенно ухудшает течение заболевания и способствует быстрому прогрессированию систолической дисфункции левого желудочка [6]. Влияние различных типов нарушений внутрижелудочковой проводимости на течение ХСН и исходы из-

учались в немногочисленных исследованиях [8, 9, 10, 11, 12, 13]. При этом наибольшее внимание обращалось на атриовентрикулярную блокаду и совсем мало рассматривалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). Недостаточное внимание уделялось взаимосвязи нарушений внутрижелудочковой проводимости с этиологией и тяжестью ХСН, а также с сократительной и диастолической функциями сердца. Недостаточно сведений об особенностях патогенеза ХСН при нарушениях внутрижелудочковой проводимости и их зависимости от стадии и функционального класса. Нет сведений о влиянии нарушений внутрижелудочковой проводимости у больных ХСН на течение заболевания и качество жизни, а также о выявлении факторов риска неблагоприятного прогноза у таких больных. Между тем выявление клинко-инструментальных особенностей течения и факторов

риска неблагоприятного прогноза у больных с ХСН и нарушениями внутрижелудочковой проводимости могут способствовать разработке новых подходов к тактике ведения таких больных. Все это и определило цель исследования.

Целью нашего исследования было выявить особенности течения, качества жизни, изменения структурно-гемодинамических параметров миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса.

Материалы и методы исследования

Всего в исследование было включено 69 больных с ХСН, имевших полную блокаду левой ножки пучка Гиса, составивших первую группу больных. Вторую группу (сравнения) составили 39 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но без наличия у них какого-либо нарушения проводимости сердца. Средний возраст пациентов в первой группе составил $59,9 \pm 1,80$ лет, во второй – $52,5 \pm 1,03$ лет. У всех включённых в исследование больных хроническая сердечная недостаточность развивалась на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: у 17 (15,5%) пациентов на фоне ИБС, у 10 (9%) пациентов на фоне артериальной гипертензии, и у 83 (75,5%) – на фоне сочетания ИБС и АГ. Всем больным, помимо общеклинического обследования, выполнялась электрокардиография в 12 общепринятых отведениях на многоканальном электрокардиографе. Для выявления поздних потенциалов левого желудочка проводилась электрокардиография высокого разрешения на аппаратном комплексе «Кардиотехника-ЭКГ-8». Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате Acuson 128 XP/10m (США), VIVID 3 (Япония) по стандартной методике. Всем больным проводился тест шестиминутной ходьбы для определения функционального класса ХСН и оценки изменения толерантности больных к выполнению физических нагрузок. Кроме того, в исследовании был использован специфический опросник качества жизни при ХСН (MLHFQ), разработанный T. Rector и соавт. (1987).

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика функционального состояния у пациентов оценивалась с помощью объективного теста толерантности к физической нагрузке – теста 6-минутной ходьбы. При проведённом анализе переносимости физической нагрузки было установлено, что пациенты с I функциональным классом ХСН, у которых была полная блокада левой ножки пучка Гиса, выполнили меньшую нагрузку, нежели пациенты без блокады (рис. 1).

С увеличением же функционального класса ХСН значимого различия по выполненной нагрузке не выявлено. Это указывает на то, что, вероятно, уже при ранних проявлениях ХСН пациенты с ПБЛНПГ быстрее утрачивают толерантность к физической нагрузке. Но с утяжелением состояния на-

грузка начинает переноситься пациентами в равной мере одинаково и соответствует общепринятым значениям нагрузки в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности. Качество жизни, оцененное по Миннесотскому опроснику, определялось по сумме баллов, набранной больным, и сопоставлялось с тяжестью хронической сердечной недостаточности по стадиям и ФК. Было установлено, что, качество жизни больных ухудшалось по мере нарастания тяжести ХСН, причём у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса оно было хуже, чем у больных с тем же ФК ХСН, но без нарушений проводимости (табл. 1, 2).

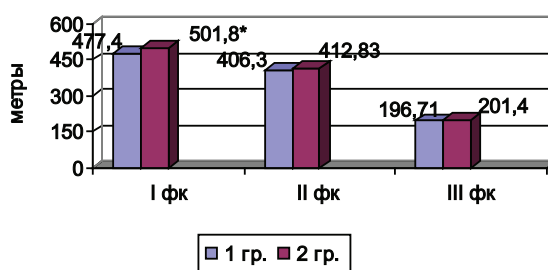


Рис. 1. Результаты теста шестиминутной ходьбы у больных с разными ФК ХСН. * $p < 0,05$

У больных с I стадией и I функциональным классом ХСН при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса и без неё качество жизни значительно не отличалось. Разницу в качестве жизни при тяжелой ХСН можно объяснить прежде всего тем, что, как было отмечено ранее, у больных с ПБЛНПГ чаще происходит ухудшение состояния, они чаще госпитализируются в стационар, чаще обращаются за амбулаторной помощью, больше требуют внимания со стороны родственников, больше ограничены в физической нагрузке и социальном аспекте. Пациенты при начальных проявлениях ХСН, напротив, в клинических проявлениях значительно не отличаются, но при отсутствии ПБЛНПГ, видимо, быстрее достигают компенсационного состояния, что и влияет на разнонаправленные аспекты определяющие качество жизни больных с сердечной недостаточностью. Структурно-функциональное состояние миокарда оценивалось с помощью эхокардиографического исследования. Для более точной оценки морфометрических параметров миокарда данные ЭХОКГ пациентов оценивались по группам в зависимости от стадии и функционального класса ХСН. При проведении анализа влияния полной блокады левой ножки пучка Гиса на структурно-функциональное состояние миокарда больных хронической сердечной недостаточностью нас интересовало следующее. Как влияет наличие ПБЛНПГ

на морфометрические параметры миокарда больных ХСН? Что подвержено более выраженной гипертрофии: задняя стенка левого желудочка или межжелудочковая перегородка? Также оценивались параметры, характеризующие конечные диастолический и систолический объёмы левого желудочка, систолическая функция правого и левого желудочка, масса миокарда и индекс массы миокарда. Все эти показатели оценивались в зависимости от стадии и функционального класса ХСН. Были получены следующие

данные. На ранней стадии хронической сердечной недостаточности значимого различия между исследуемыми группами в параметрах миокарда и систолической функции не выявлено. При утяжелении стадии ХСН у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса, по сравнению с такими же больными без нарушений проводимости, отмечается значимое увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Причём больше гипертрофируется задняя стенка левого желудочка (табл. 3).

Таблица 1

Показатели качества жизни у больных ХСН
в исследуемых группах с учётом стадии ХСН ($M \pm m$)

Стадии ХСН	I		IIA		IIB	
Группы	1	2	1	2	1	2
Баллы	38,64 $\pm$ 1,51	38,3 $\pm$ 1,14	55,3 $\pm$ 1,12	54,8 $\pm$ 1,09	77,3 $\pm$ 1,72	59,4 $\pm$ 1,16*

Примечание. * $p < 0,05$ – между показателями в 1 и 2 группах исследования.

Таблица 2

Показатели качества жизни у больных ХСН в исследуемых группах с учётом функционального класса ХСН ($M \pm m$)

ФК ХСН	I		II		III	
Группы	1	2	1	2	1	2
Баллы	36,1 $\pm$ 2,16	37,3 $\pm$ 1,99	59,3 $\pm$ 1,42	51,5 $\pm$ 1,34	75,2 $\pm$ 2,42	68,3 $\pm$ 1,94*

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с 1 группой.

Таблица 3

Показатели структурно-функционального состояния миокарда
у больных с разными стадиями ХСН ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа
I стадия ХСН		
ПЖ ФВ (%)	56,3 $\pm$ 2,9	56,1 $\pm$ 1,3
ЛЖ ФВ (%)	65,03 $\pm$ 3,32	66,23 $\pm$ 1,23
II A стадия ХСН		
МЖП	11,61 $\pm$ 1,1	10,7 $\pm$ 0,9*
ЗС	13,7 $\pm$ 0,92	12,23 $\pm$ 0,76*
ЛЖ КДО (мл)	173,0 $\pm$ 3,2	160 $\pm$ 3,41*
ЛЖ КСО (мл)	65,2 $\pm$ 1,52	61,8 $\pm$ 2,18*
ПЖ ФВ (%)	52,8 $\pm$ 2,79	53,6 $\pm$ 1,91
ЛЖ ФВ (%)	47,07 $\pm$ 1,03	58,9 $\pm$ 2,33*
II Б стадия ХСН		
МЖП	12,86 $\pm$ 1,36	11,1 $\pm$ 1,13*
ЗС	16,1 $\pm$ 1,41	13,9 $\pm$ 0,89*
ЛЖ КДО (мл)	192,3 $\pm$ 9,1	173,13 $\pm$ 8,8*
ЛЖ КСО (мл)	91,8 $\pm$ 5,73	79,3 $\pm$ 4,46*
М m (г)	298 $\pm$ 9,16	253,4 $\pm$ 6,32*
Инд. М m (г/м ²)	156,4 $\pm$ 3,89	135,1 $\pm$ 4,1*
ПЖ ФВ (%)	58,9 $\pm$ 1,93	53,3 $\pm$ 1,87*
ЛЖ ФВ (%)	40,62 $\pm$ 0,92	43,18 $\pm$ 1,47*

Примечание. * $p < 0,05$ – в 1 и 2 группах.

Значимо в этой группе больных увеличиваются конечный систолический и диастолический объёмы левого желудочка, более интенсивно увеличивается конечный диастолический объём (табл. 3). Систолическая функция левого желудочка оценивалась в отдельности и в сравнении с систолической функцией правого желудочка (табл. 3). В группе больных ХСН с полной блокадой левой ножки пучка Гиса более существенно ухудшилась систолическая функция. И если у больных с II А стадией ХСН без ПБЛНПГ фракция выброса левого желудочка сохранялась на нижней границе нормы, у больных с ПБЛНПГ она уже значимо ниже нормы. Следует отметить, что при утяжелении стадии ХСН у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса систолическая функция правого желудочка начинает превалировать

над систолической функцией левого желудочка, что в свою очередь также затрудняет работу левых отделов сердца и является крайне неблагоприятным фактором. Аналогичные изменения происходят и при увеличении функционального класса ХСН. Только в отличие от начальной (I) стадии ХСН при I ФК ХСН у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса отмечается значимое увеличение толщины задней стенки левого желудочка. Влияние полной блокады левой ножки пучка Гиса на диастолическую функцию левого желудочка оценивалось по результатам доплеровского исследования трансмитрального потока. Оценка диастолической функции проводилась с учётом стадий и функциональных классов хронической сердечной недостаточности. Результаты представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Динамика данных доплеровского исследования трансмитрального потока по группам у больных с разными стадиями ХСН ($M \pm m$)

Показатели	При первичном обследовании	
	1 группа	2 группа
I стадия ХСН		
E/A	$0,92 \pm 0,01$	$0,56 \pm 0,01^*$
IVRT (мс)	$112,55 \pm 1,24$	$108,3 \pm 1,52$
DT (мс)	$237,39 \pm 5,2$	$224,1 \pm 6,1$
II А стадия ХСН		
E/A	$1,1 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,01$
IVRT (мс)	$111,78 \pm 1,17$	$111,2 \pm 1,34$
DT (мс)	$268,42 \pm 8,21$	$227,8 \pm 7,49^*$
II Б стадия ХСН		
E/A	$2,09 \pm 0,01$	$1,13 \pm 0,01$
IVRT (мс)	$110,17 \pm 1,16$	$109,56 \pm 1,25$
DT (мс)	$248,11 \pm 8,92$	$266,4 \pm 7,37$

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении значений в 1 и 2 группах.

Таблица 5

Динамика данных доплеровского исследования трансмитрального потока по группам у больных с разными ФК ХСН ($M \pm m$)

Показатели	При первичном обследовании	
	1 группа	2 группа
I ФК		
E/A	$0,98 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,03^*$
IVRT (мс)	$112,31 \pm 1,3$	$114,2 \pm 2,01$
DT (мс)	$241,96 \pm 7,17$	$228,2 \pm 7,03^*$
II ФК		
E/A	$0,96 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,02$
IVRT (мс)	$112,17 \pm 1,68$	$112,23 \pm 1,45$
DT (мс)	$254,98 \pm 7,15$	$242,7 \pm 6,99$
III ФК		
E/A	$1,11 \pm 0,01$	$0,98 \pm 0,01$
IVRT (мс)	$113,17 \pm 1,82$	$112,23 \pm 1,9$
DT (мс)	$264,96 \pm 6,89$	$245,9 \pm 6,64^*$

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении значений в 1 и 2 группах.

Как видно из таблицы, у больных ХСН с полной блокадой левой ножки пучка Гиса уже на ранней стадии отмечаются более выраженные признаки диастолической дисфункции миокарда, чем у больных ХСН без блокады. Уже на I стадии ХСН наблюдается «псевдонормализация» диастолы. А на II Б стадии ХСН диастолическое нарушение носит рестриктивный характер, то есть уже имеет место тяжёлое нарушение расслабления миокарда. При анализе результатов с учётом функциональных классов ХСН также можно наблюдать более раннее развитие диастолической дисфункции у пациентов первой группы. Отличие же следует считать, что у пациентов с III ФК ХСН в этой группе не наблюдается тяжёлого нарушения диастолической функции, а имеет место «псевдонормализация» показателей. Следовательно, учитывая вышеизложенное, следует считать, что наличие полной блокады левой ножки у больных ХСН приводит не только к более раннему remodelированию миокарда с нарушением систолической функции, но и к развитию более ранней и более тяжёлой диастолической дисфункции миокарда.

Выводы

1. Наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса ухудшает переносимость физической нагрузки на ранних стадиях ХСН.
2. У больных ХСН на фоне полной блокады левой ножки пучка Гиса уже на I стадии декомпенсации выявляется более выраженная диастолическая дисфункция миокарда, на стадии IIА – отмечается присоединение систолической дисфункции миокарда.
3. При наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса у больных хронической сердечной недостаточностью ухудшается качество жизни.

Список литературы

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2004. – Т.5, № 1. – С. 4–7.
2. Александров В.С., Андреева Е.Н., Кухарчик Г.А. и др. Использование холтеровского мониторирования для оценки терапии больных ИБС с начальными проявлениями сердечной недостаточности // Современные возможности холтеровского мониторирования: тез. докл. Всероссийск. научно-практ. семинара. – СПб., 2000. – С. 11.
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т.7, № 2. – С. 51–55.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины // Журнал Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 2. – С. 4–5.
5. Беленков Ю.Н., Ф.Т. Агеев, Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности. // РМЖ. – 2006. – Т.7, № 2. – С. 35–41.
6. Болдуева С.А., Шабров А.В., Бурак Т.Я. и др. Основные факторы, прогнозирующие риск внезапной смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда // Журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.8, № 6. – С. 39–45.
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Методы оценки тяжести ХСН и оценки результатов лечения или двадцать ответов на двадцать вопросов в двадцати иллюстрациях по

результатам Российского многоцентрового исследования «ФАСОН». – М., 2002. – С. 24.

8. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Бенделиана Н.Г. и др. Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 3. – С. 58–72.

9. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. с соавт. Возможности ультразвуковой доплерографической эхокардиографии в оценке нарушений диастолической функции у больных с сердечной недостаточностью. // Кардиология. – 1994 – Т. 34, № 12 – С. 12–14.

10. Самойленко В.В., Маколкин В.И. Электрическая нестабильность миокарда у больных приобретенными пороками сердца // Журнал Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 2. – С. 42–46.

11. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Петранин А.Ю., Морозова О.И. Желудочковые аритмии и нарушения проводимости у больных с сердечнососудистыми заболеваниями // Клиническая медицина. – 2005. – № 5. – С. 19–22.

12. Banegas J.R., Rodriguez-Artalejo F. Heart failure and instruments for measuring quality of life, Rev. Esp. Cardiol. – 2008. – Vol. 61(3). – P. 233–235.

13. Engel G., Beckerman J.G., Froelicher V.F. et al. Electrocardiographic arrhythmia risk testing, Curr. Probl. Cardiol. – 2004 Jul. – Vol. 29(7). – P. 365–432.

References

1. Ageev F.T., Danieljan M.O., Mareev V.Ju., Belenkov Ju.N. Bol'nye s hronicheskoy serdech-noj nedostatochnost'ju v rossijskoj ambulatornoj praktike: osobennosti kontingenta, di-agnostiki i lechenija (po materialam issledovanija JePOHA-O-HSN). Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'. 2004. T.5, no. 1, pp. 4–7.
2. Aleksandrov V.S., Andreeva E.N., Kuharchik G.A. i dr. Ispol'zovanie holterovskogo mo-nitorirovanija dlja ocenki terapii bol'nyh IBS s nachal'nymi projavlenijami serdechnoj nedostatochnosti. Tez. dokl. Vserossijsk. nauchno-prakt. seminara «Sovremennye vozmozh-nosti holterovskogo monitorirovanija». Sankt-Peterburg. 2000, pp. 11.
3. Belenkov Ju.N., Ageev F.T. Jepidemiologija i prognoz hronicheskoy serdechnoj nedosta-tochnosti. Russkij medicinskij zhurnal. 1999. T. 7, no. 2, pp. 51–55.
4. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. Lechenie serdechnoj nedosta-tochnosti v XXI veke: dostizhe-nija, voprosy i uroki dokazatel'noj mediciny. Zhurnal Kardiologija. 2008. T. 48, no. 2, pp. 4–5.
5. Belenkov Ju.N., F.T. Ageev, Jepidemiologija i prognoz hronicheskoy serdechnoj nedosta-tochnosti. RMZh. 2006. T.7, no. 2, pp. 35–41.
6. Boldueva S.A., Shabrov A.V., Burak T.Ja i dr. Osnovnye faktory, prognozirujushhie risk vnezapnoj smerti u bol'nyh, perenesshih ostryj infarkt miokarda. Zhurnal Kardiologija. 2007. T.8, no. 6, pp. 39–45.
7. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. Metody ocenki tiazhesti HSN i ocenki rezul'tatov lechenija ili dvadcat' otvetov na dvadcat' voprosov v dvadcati illjustracijah po rezul'tatam Ros-sijskogo mnogocentrovogo issledovanija «FASON», Moskva 2002. pp. 24.
8. Giljarevskij S.R., Orlov V.A., Bendeliana N.G. i dr. Izuchenie kachestva zhizni s hroniche-skoy serdechnoj nedostatochnost'ju: sovremennoe sostojanie problemy. Rossijskij kardio-logicheskij zhurnal 2001. no. 3, pp. 58–72.
9. Mareev V.Ju., Belenkov Ju.N. s soavt. Vozmozhnosti ul'trazvukovoj dopplerovskoj jeho-kardiografii v ocenke narushenij diastolicheskoy funkcii u bol'nyh s serdechnoj nedosta-tochnost'ju. Zhurnal Kardiologija 1994 T.34, no. 12, pp. 12–14.
10. Samojlenko V.V., Makolkin V.I. Elektricheskaja nestabil'nost' miokarda u bol'nyh priobretennymi porokami serca. Zhurnal Kardiologija. 2006. T. 46, no. 2, pp. 42–46.
11. Tatarchenko I.P., Pozdnjakova N.V., Petranin A.Ju., Morozova O.I. Zheludochkovye arit-mii i narushenija provodi-mosti ubol'nyh s serdechnosusudistymi zabolovanijami // Zhurnal Klinicheskaja medicina. 2005. no. 5, pp. 19–22.
12. Banegas J.R., Rodriguez-Artalejo F. Heart failure and instruments for measuring quality of life, Rev. Esp. Cardiol. 2008. Vol. 61(3), pp. 233–235.
13. Engel G., Beckerman J.G., Froelicher V.F. et al. Elec-trocardiographic arrhythmia risk testing, Curr. Probl. Cardiol. 2004 Jul. Vol. 29(7), pp. 365–432.

Рецензенты:

Железнов Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии Оренбургской государственной медицинской академии, г. Оренбург;

Чернышёва Т.В., д.м.н., профессор кафедры терапии Оренбургской государственной медицинской академии, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 10.10.2014.

УДК 616.728.2:616-002.4:616.71-003

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПЕРФТОРАНОМ

¹Шушарин А.Г., ¹Половинка М.П., ²Прохоренко В.М.

¹ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН,
Новосибирск, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru;

²ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии», Новосибирск

Цель нашей работы – обосновать клинко-патогенетически и исследовать эффективность внутрисуставных инъекций перфторана (ПФ) в тазобедренный сустав под контролем УЗИ для лечения АНГБК. Материалы и методы. ПФ обладает многофункциональным действием, которое изучено в эксперименте и клинике. Основные аспекты действия препарата ПФ, которые нас заинтересовали, следующие: улучшение доставки кислорода из альвеол к эритроцитам и от эритроцитов к тканям, улучшение метаболизма и газообмена на уровне тканей, улучшение кровотока вплоть до периферической микроциркуляции, мембраностабилизирующий эффект. В исследовании принимали участие 102 пациента с диагнозом АНГБК. Согласно данным МРТ и рентгенологических исследований двухсторонняя локализация процесса наблюдалась у 48 пациентов. ПФ вводили внутрисуставно под контролем УЗИ по 4–5 мл, 2–5 раз в неделю в течение 1,5–2 месяцев. Курсы лечения проводились пациентам раз в полгода, сроки наблюдений 3 года. Оценка клинко-функционального состояния пациентов по шкале Харриса проводилась до лечения, через 6, 12, 24, 36 месяцев. Результаты. Инъекции ПФ в ТБС под контролем УЗИ в течение всего периода наблюдений хорошо переносились всеми пациентами. Положительные результаты через 36 месяцев от начала лечения ПФ по клинко-функциональной шкале Харриса были получены у 91 (89,2%) пациента, деструктивные процессы в суставе были остановлены; у 46 (45,1%) пациентов по МРТ отмечается АНГБК в стадии восстановления. Выводы. Показано, что патогенетически обоснованное лечение пациентов с ранними стадиями АНГБК, направленное на устранение ишемии в ТБС, с использованием внутрисуставных инъекций ПФ под контролем УЗИ значительно улучшает функциональный статус больных.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, патогенез, консервативное лечение, перфторан

CLINICO-PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF CONSERVATIVE TREATMENT OF EARLY STAGES OF ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD WITH PERFTORAN

¹Shusharin A.G., ¹Polovinka M.P., ²Prokhorenko V.M.

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk,
e-mail: marinapolovinka@yandex.ru;

²Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk

The goal of research was to substantiate the clinical and pathogenetically and study the intra-articular injections of Perftorane (PF) in the hip joint under ultrasound guidance effectiveness for avascular necrosis of the femoral head (ANFH) treatment. Materials and methods. PF has a multi-functional action, which was studied in experimental and clinical. Key aspects of the drug PF that we are interested in the following: improving the delivery of oxygen from the alveoli to the erythrocytes and from the erythrocytes to tissues, improving metabolism and gas exchange at the tissue level, improved blood flow until the peripheral microcirculation, membrane-stabilizing effect. 102 out-patients with ANFH participated in the clinical examination. According to the magnetic resonance tomography (MRT), or radiologic investigation data the process localization was bilateral at 48 patients. The PF was introduced into articular cavity by 4–5 ml under ultrasound guidance during 1,5–2 months 2–5 times every week. Treatments administered to patients every six months, observation periods of 3 years. Clinical functional status of the hip joint was estimated with the Harris Hip Score prior to treatment after 6, 12, 24, 36 months. Results. PF injection in TBS under ultrasound guidance for the entire observation period were well tolerated by all patients. Positive results after 36 months from the start of treatment with PF clinical and functional Harris scale were obtained in 91 (89,2%) patients, the destructive processes in the joint were stopped; in 46 (45,1%) patients in the MRI says ANFH in the recovery stage. Conclusion. It is shown that the pathogenetically based treatment for patients with early-stage of ANFH aimed at addressing ischemia in TBS, using intra-articular injections of PF under ultrasound guidance significantly improves the functional status of patients.

Keywords: aseptic necrosis of the femoral head, pathogenesis, non-operative treatment, perftoran

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК), аваскулярный некроз (МКБ-10) является серьезной патологией тазобедренного сустава (ТБС) с его разнообразными причинами, поздней диагностикой и плохо из-

ученным патогенезом. Заболевание обычно развивается на фоне применения кортикостероидов, травмы сустава, злоупотребления алкоголем, панкреатита, серповидноклеточной анемии, ионизирующей радиации и др. [15].

Эпидемиология заболевания в России изучена мало: на долю АНГБК, по данным различных авторов, приходится от 1,2 до 4,7% среди различных форм дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава (ТБС) [6, 7]. Но в связи с тем, что этим заболеванием страдают в основном люди наиболее трудоспособного возраста (20–50 лет), причем мужчины болеют чаще женщин в 5–6 раз и преимущественно в возрасте 30–45 лет [6], оно занимает особое социальное место.

Выбор пациента в лечении АНГБК продолжает оставаться дилеммой, несмотря на улучшение как консервативных, так и хирургических подходов лечения этого заболевания. Поскольку наиболее часто диагноз АНГБК выставляется пациентам на основании рентгенологических исследований на поздних стадиях развития патологии, больным предлагается оперативное лечение. Безоперационное лечение АНГБК включает, как правило, следующие этапы: соблюдение оптимального ортопедического режима и лечебной гимнастики; медикаментозная терапия, в том числе внутрису-

ставная инъекционная терапия; коррекция ходьбы, в том числе с применением многоканальной электромиостимуляции; физиотерапия (лазеротерапия, магнитотерапия). По мнению большинства специалистов, консервативное лечение АНГБК считается малоэффективным, практически не замедляет деструктивные процессы в ТБС, и это, на наш взгляд, связано как с поздней диагностикой АНГБК, так и с малой эффективностью используемых препаратов, применяемых без учета механизма развития патологии.

Анализ медицинской литературы, посвященной АНГБК, свидетельствует о том, что одной из основных версий механизма развития этого дегенеративного процесса в крупных суставах считается расстройство кровообращения (табл. 1), которое приводит к ишемии и последующим изменениям в структуре кости [13]. С учетом рассмотренной схемы патогенетического механизма развития АНГБК целью нашего исследования была разработка консервативного метода лечения АНГБК с привлечением новых противоишемических препаратов.

Таблица 1



Наше внимание привлёк препарат перфторан (производитель ОАО «НП Перфторан», Россия) – плазмозамещающее

средство на основе перфторорганических соединений. Наш подход к использованию перфторана (ПФ) при лечении АНГБК

имеет следующее обоснование. ПФ зарегистрирован и официально применяется в клинике с 1996 года. ПФ или так называемая «голубая кровь» – кровезаменитель с газотранспортной функцией – обладает многофункциональным действием, которое изучено в эксперименте и клинике [3].

Основные аспекты действия препарата ПФ, которые нас интересовали, следующие.

1. Улучшение доставки кислорода из альвеол к эритроцитам и от эритроцитов к тканям.

2. Улучшение метаболизма и газообмена на уровне тканей.

3. Восстановление центральной гемодинамики.

4. Улучшение кровотока вплоть до периферической микроциркуляции.

5. Мембраностабилизирующий эффект. Сорбционные и диуретические свойства.

7. Иммуномодулирующее действие.

В литературе имеется ряд данных по использованию ПФ для восстановления регионального кровотока при заболеваниях сосудов нижних конечностей, показано, что препарат оказался эффективен при ишемии конечностей практически независимо от этиологии ангиопатии: при сахарном диабете, атеросклерозе, эндартериите, посттравматическом и послеоперационном отеке тканей [2, 8].

Показано, что внутривенное введение ПФ больным с окклюзионными заболеваниями магистральных артерий нижних конечностей значительно улучшает кровоток уже через час после инфузии. После трехкратного введения ПФ заметный позитивный эффект сохраняется более 3 месяцев, несмотря на то, что уже через сутки содержание препарата в кровотоке ничтожно мало [5]. Возможно, что длительное сохранение эффекта действия ПФ связано с его влиянием на реологические свойства крови и улучшение структурно-функционального состояния мембран эритроцитов [1, 4].

Уникальные свойства перфторуглеродных соединений обусловлены особенностями их молекулярного строения. Низкая энергия межмолекулярных взаимодействий во фторуглеродных жидкостях обуславливает их способность растворять большие объемы газов, в том числе O_2 и CO_2 . Растворимость кислорода в эмульсии ПФ значительно превышает растворимость в плазме. При этом молекулы газов не связываются с перфторуглеродами и свободно выделяются при снижении парциального давления. Таким образом, ПФ обладает ярко выраженной способностью осуществлять эффективный газообмен в ишемизированных тканях

и, удаляя накопившиеся токсические недоокисленные продукты, оказывает выраженный противовоспалительный и мембраностабилизирующий эффект [9].

Данные по введению ПФ в ТБС для лечения АНГБК до наших исследований в научной медицинской литературе отсутствовали. Хотя именно в этом случае можно было ожидать дополнительной оксигенации, а следовательно, снижения степени гипоксии в тканях. Улучшение кровообращения в ишемизированном суставе, как следствие, должно приводить к нормализации кровообращения в субхондральной ткани и стимулировать процессы регенерации в очагах АНГБК. Целевая доставка ПФ непосредственно в область некроза под контролем УЗИ снижает медикаментозную нагрузку на организм пациента, а потому разработанный метод лечения АНГБК эффективен и безопасен для больного.

Цель нашей работы – обосновать клинико-патогенетически и исследовать эффективность внутрисуставных инъекций перфторана (ПФ) в тазобедренный сустав под контролем УЗИ для лечения АНГБК.

Материал и методы исследования

В клиническом исследовании участвовали 102 пациента (табл. 2). Все больные до обращения в наш Центр испытывали боли периодически или постоянно, несмотря на проводимое консервативное лечение, у 33 (63,5%) больных с II стадией АНГБК хромота проявлялась в значительной степени. Критерием включения в исследование было наличие I A-C и II A-C стадии АНГБК в соответствии с классификацией ARCO (Association Research Circulation Osseous) [12]; стадия некроза II C, с поражением головки бедренной кости $\geq 30\%$, наблюдалась только у 12 (11,8%) пациентов, все они ожидали плановую операцию эндопротезирования.

Критериями исключения были беременность, острая инфекция и хроническая инфекция в стадии обострения, онкологические заболевания, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 16 от 14.04.2009). Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты в течение 3 лет проходили раз в полгода курс внутрисуставных инъекций ПФ под контролем УЗИ, как описано ранее [10, 11]: каждая инъекция содержит 2–4 мл ПФ, инъекции осуществляют в ТБС под контролем УЗИ 2–5 раз в неделю, в течение 1,5–2-х месяцев. Клинико-функциональное состояние ТБС оценивалось по шкале Харриса (Harris Hip Score) [14] до лечения, через 6, 12, 24, 36 месяцев. Объективизация морфологических изменений ТБС до и после лечения проводилась по данным МРТ пораженного сустава. Количественные данные обрабатывали методами параметрической статистики с использованием пакета программ «Microsoft Excel». Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 2

Исходные характеристики больных АНГБК ($n = 102$)

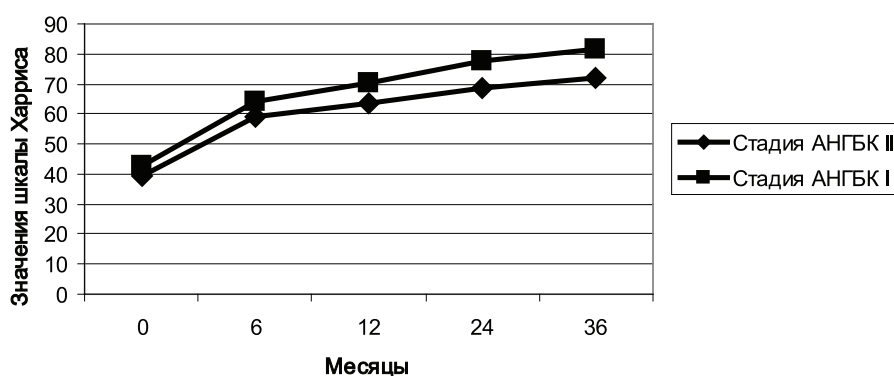
Показатель	Значение
Пол м/ж, n (%)	50/52 (49,0/51,0)
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	$44,5 \pm 7,5$
Локализация АНГБК двухсторонняя/односторонняя, n (%)	48/54 (47,1/52,9)
Стадии АНГБК I A-C/II A-C, n (%)	44/58 (43,1/56,9)
Факторы риска	
Ревматологическая патология, использование кортикостероидов, n (%)	36 (35,3)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	32 (31,4)
Перенесенная инфекция, n (%)	8 (7,8)
Идиопатический, n (%)	26 (25,5)
Ожирение, n (%)	63 (62,1 %)
Гипертоническая болезнь, n (%)	52 (51,0 %)

Результаты исследования и их обсуждение

Инъекции ПФ в ТБС под контролем УЗИ в течение всего периода наблюдений хорошо переносились всеми пациентами.

Через 12 месяцев от начала терапии только у 5 (8,6%) больных из 58 со II стадией АНГБК процесс продолжал прогрессировать. Динамика показателей шкалы Харриса в процессе лечения пациентов с АНГБК перфтораном отражена на рисунке.

Динамика показателей шкалы Харриса



Динамика показателей шкалы Харриса в процессе лечения АНГБК перфтораном

Незначительная динамика показателей шкалы Харриса у всех пациентов в течение первых 6 месяцев лечения связана с сохранением умеренного болевого синдрома у большинства больных. В процессе лечения в течение 36 месяцев боль в ТБС достоверно уменьшалась; отмечалось увеличение числа больных, не испытывающих боли совсем или испытывающих слабую боль в суставе с 4,9 до 64,7% ($p < 0,05$) через 12 месяцев от начала лечения и до 85,4% ($p < 0,05$) больных через 24 месяца. Число больных, испытывающих сильную боль в ТБС, через 12 месяцев от начала лечения уменьшилось с 34,3 до 7,8% ($p < 0,05$). К 36 месяцу наблюдения отсутствовали больные с сильной болью в ТБС. Положительные результаты

через 36 месяцев от начала лечения ПФ по клинко-функциональной шкале Харриса были получены у 91 (89,2%) пациента, деструктивные процессы в суставе были остановлены; у 46 (45,1%) пациентов по МРТ отмечается АНГБК в стадии восстановления. Следует отметить, что в группе пациентов с I стадией АНГБК в сроки наблюдения 3 года показатели шкалы Харриса выросли в среднем на 38,8 единиц, что может быть оценено как хороший результат лечения.

Выводы

Показано, что патогенетически обоснованное лечение пациентов с ранними стадиями АНГБК, направленное на устранение

ишемии в ТБС, с использованием внутрисуставных инъекций ПФ под контролем УЗИ, значительно улучшает функциональный статус больных. Анализ показателей по клинко-функциональной шкале Харриса показал, что лечение существенно улучшает возможности ходьбы, в том числе и по лестнице, способствует увеличению амплитуды движений в суставах, уменьшению болевого синдрома и позволяет отсрочить или избежать проведения операции тотального эндопротезирования ТБС.

Список литературы

1. Абусев А.А. Влияние перфторана на реологические свойства крови у больных пожилого возраста с острым инфарктом миокарда // Клини. геронтол. – 2009. – Т. 15. – № 3. – С. 55–59.
2. Аскерханов Г.Р., Шахназаров А.М., Закариев М.З. и др. Применение эмульсии перфторана в комплексном лечении критической ишемии нижних конечностей // Ангиол. сосуд. хирург. – 2007. – Т. 13. – № 4. – С. 33–37.
3. Богданова Л.А., Маевский Е.И., Сенина Р.Я. и др. Краткий обзор клинического применения перфторана // Medline.ru. – 2001. – Т. 2. – С. 30–36.
4. Кармен Н.Б., Милутина Н.П., Орлов А.А. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов и его коррекция перфтораном // Бюлл. эксперим. биол. мед. – 2005. – Т. 139. – № 5. – С. 517–519.
5. Кармен Н.Б., Закаров А.М., Лежнева И.Э. и др. Влияние перфторана на кровоток при ишемических поражениях // Medline.ru. – 2007. – Т. 8. – № 1–2. – С. 566–572.
6. Макушин В.Д., Сафонов В.А., Данилова И.М. и др. К вопросу о ранней диагностике асептического некроза головки бедра у взрослых // Ж. Генер. ортопед. – 2003. – № 1. – С. 125–129.
7. Самучков М.Л., Смирнова И.Л. Дегенеративно-дистрофические заболевания тазобедренного сустава (этиология, патогенез, лечение). – М., 1989. – Ч. 1. – С. 1–65.
8. Сорока В.В., Нохрин С.П., Андрейчук К.А. и др. Применение перфторана в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей // Ангиол. сосуд. хирург. – 2006. – Т. 12. – № 4. – С. 17–27.
9. Усенко Л. В., Царев А. В. Перфторан – современные реалии и перспективы // Общая реаниматология. – 2007. – Т. III. – № 3. – С. 5–7.
10. Шушарин А.Г., Куликов В.Г., Махотин А.А. и др. Опыт лечения асептического некроза головки бедренной кости перфтораном // Вестн. НГУ. Серия: Биол. клин. мед. – 2010. – Т. 8. – № 2. – С. 127–129.
11. Шушарин А.Г., Куликов В.Г., Лифшиц Г.И. и др. Патент РФ № 2426564. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости. Оpubл. 20.08.2011, бюлл. № 23.
12. ARCO (Association Research Circulation Osseous): Committee on Terminology and Classification. ARCO News. 1992; (4): 41–6.
13. Assouline-Dayana Y., Chang C., Greenspan A. et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis // Semin. Arthr. Rheum. – 2002. – Vol. 32. – № 2. – P. 94–124.
14. Harris W.H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation // J. Bone Joint. Surg. Am. – 1969. – № 51 (4). – P. 737–55.
15. Parsons S.J., Steele N. Osteonecrosis of the femoral head: Part I – Aetiology, pathogenesis, investigation, classification // Cur. Orthop. – 2007. – Vol. 21. – № 6. – P. 457–463.

References

1. Abusuev A.A. Vliyanie prftorana na reologicheskie svoystva krovi u bolnikh poghilogo vozrasta s ostrym infarktom miokarda // Klin. Gerontol. 2009. T. 15. no. 3. pp. 55–59.
2. Askerkhanov G.R., Shakhnazarov A.M., Zakariyev M.Z. i dr. Primenenie emulsii perftorana v kompleksnom lechenii kriticheskoy ishemii nighnikh konechnostey // Angiol. Sosud. khirurg. 2007. T. 13. no. 4. pp. 33–37.
3. Bogdanova L.A., Maevskiy E.I., Senina R.Ya. i dr. Kratkiy obzor klinicheskogo primeneniya perftorana // Medline.ru. 2001. T. 2. pp. 30–36.
4. Karmen N.B., Milutina N.P., Orlov A.A. Strukturno-funktsionalnoe sostoyanie membrane eritrotsitov i ego korrektsiya perftoranom // Byul. eksperim. biol. med. 2005. T. 139. no. 5. pp. 517–519.
5. Karmen N.B., Zakarov A.M., Leghneva I.E. i dr. Vliyanie perftorana na krovotok pri ishemicheskikh poragheniyakh // Medline.ru. 2007. T. 8. no. 1–2. pp. 566–572.
6. Makushin V.D., Safonov V.A., Danilova I.M. i dr. K voprosu o ranney diagnostike asepticheskogo nekroza golovki bedra u vzroslykh // Gh. Geniy ortopedii. 2003. no. 1. pp. 125–129.
7. Samughkov M.L., Smirnova I.L. Degenerativno-distroficheskie zabolevaniya tazobedrennogo sustava (etiologiya, patogeneiz, lechenie). M. 1989. Ch. 1. pp. 1–65.
8. Soroka V.V., Nokhrin S.P., Andreychuk K.A. i dr. Primenenie perftorana v lechenii bolnikh s kriticheskoy ishemiei nighnikh konechnostey // Angiol. Sosud. khirurg. 2006. T. 12. no. 4. pp. 17–27.
9. Usenko L.V., Tsarev A.V. Perftoran sovremennye realii i perspektivy. // Gh. Obschaya reanimatologiya. 2007. T. III. no. 3. pp. 5–7.
10. Shusharin A.G., Kulikov V.G., Makhotin A.A. i dr. Opyt lechenia asepticheskogo nekroza golovki bedrennoy kosti perftoranom // Vestn. NGU. Seria: Biol. klin. med. 2010. T. 8. no. 2. pp. 127–129.
11. Shusharin A.G., Kulikov V.G., Lifshits G.I. et al. Spособ lechenia asepticheskogo nekroza golovki bedrennoy kosti. Patent RF no. 2426564. Opubl. 20.08.2011. Byul. no. 23.
12. ARCO (Association Research Circulation Osseous): Committee on Terminology and Classification. ARCO News. 1992. no. 4. pp. 41–46.
13. Assouline-Dayana Y., Chang C., Greenspan A. et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis // Semin. Arthr. Rheum. 2002. Vol. 32. no. 2. pp. 94–124.
14. Harris W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. // J. Bone Joint. Surg. Am. 1969. V. 51. no. 4. pp. 737–755.
15. Parsons S.J., Steele N. Osteonecrosis of the femoral head: Part I – Aetiology, pathogenesis, investigation, classification // Cur. Orthop. 2007. Vol. 21. no. 6. pp. 457–463.

Рецензенты:

Лифшиц Г.И., д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины ЦНМТ Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск;

Овсянникова Т.В., д.м.н., зав. лабораторией проблем репродукции ЦНМТ Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 09.10.2014.

УДК 61.575, 616.89, 616.159:159.9

ЧАСТИЧНЫЕ ДЕЛЕЦИИ ГЕНА *FOXP1* У ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ НОВОГО ГЕНА-КАНДИДАТА АУТИСТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С ПОМОЩЬЮ ПОСТГЕНОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

^{1,2,3}Юров И.Ю., ^{1,2,4}Ворсанова С.Г., ^{1,2}Васин К.С., ⁵Коростелев С.А., ^{1,2,4}Юров Ю.Б.

¹ФГБУ «Научный центр психического здоровья РАМН»

Российской академии медицинских наук, Москва;

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, Москва;

³Российская медицинская академия последипломного образования, Москва;

⁴Московский городской психолого-педагогический университет, Москва;

⁵Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва,

e-mails: ivan.iourov@gmail.com; svorsanova@mail.ru

Поиск генетических причин аутистических расстройств в значительной степени продвинулся благодаря внедрению в исследовательскую практику постгеномных технологий. Применение полногеномного сканирования и биоинформатических методов для характеристики широкого спектра вариаций генома и определения их функциональных последствий позволяет выявлять новые гены-кандидаты психических болезней, открывая новые возможности для определения патогенетических механизмов такого распространенного и клинически гетерогенного заболевания, как аутизм. В настоящей работе в ходе сканирования генома 64 детей с аутистическими расстройствами методом SNP/олигонуклеотидного молекулярного кариотипирования у двоих были обнаружены частичные делеции гена *FOXP1*. С помощью оригинальной биоинформатической технологии было показано, что нарушения последовательности ДНК этого гена могут отрицательно влиять на функционирование головного мозга и на процессы, изменения которых были ранее ассоциированы с аутизмом. Суммируя данные полногеномного сканирования и биоинформатической оценки патогенности обнаруженных перестроек, был сделан вывод о том, что *FOXP1* является новым геном-кандидатом аутистических расстройств.

Ключевые слова: аутизм, полногеномное сканирование, биоинформатика, геномные вариации, *FOXP1*

PARTIAL DELETIONS OF *FOXP1* IN CHILDREN WITH AUTISM: IDENTIFICATION OF A NEW CANDIDATE GENE OF AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS BY POSTGENOMIC TECHNOLOGIES

^{1,2,3}Iourov I.Y., ^{1,2,4}Vorsanova S.G., ^{1,2}Vasin K.S., ⁵Korostelev S.A., ^{1,2,4}Yurov Y.B.

¹Mental Health Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow;

⁴Moscow State University of Psychology and Education, Moscow;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,

e-mails: ivan.iourov@gmail.com; svorsanova@mail.ru

Uncovering genetic causes in autistic spectrum disorders has been appreciably advanced because postgenomic technologies have been recently introduced to research practice. The application of whole-genome scan and bioinformatic methods for characterizing the wide spectrum of genomic variations and assessing the functional consequences provides a way to define new candidate genes of psychiatric disorders. As a result, new pathogenetic mechanisms of such common and clinically heterogeneous diseases as autism can be found. Here, scanning the genome of 64 children with autism by SNP/oligonucleotide molecular karyotyping, we found two cases demonstrating partial deletions of *FOXP1*. Original bioinformatic technology has shown alterations to this gene being able to have an adverse effect on brain functioning and processes, which have been previously associated with autism. In conclusion, according to whole-genome scan and bioinformatic analysis of the deletions, *FOXP1* has been recognized as a new candidate gene of autistic spectrum disorders.

Keywords: autism, whole-genome scan, bioinformatics, genome variations, *FOXP1*

Многие работы в области биологической психиатрии и психиатрической генетики последних лет демонстрируют связь между аутизмом и геномными вариациями. У детей с аутистическими расстройствами выявляются регулярные структурные хро-

мосомные абберрации, включая интерстициальные микроделеции/микродупликации, и вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV), затрагивающие гены, многие из которых рассматриваются в качестве кандидатов для этого заболевания

[3–6, 11]. С внедрением методов, позволяющих сканировать геном с высоким разрешением (в частности, молекулярное кариотипирование), количество позитивных ассоциаций между геномной патологией и аутизмом в значительной степени увеличилось [2, 6, 10]. Помимо этого, применение технологий изучения межклеточных вариаций генома также демонстрирует большое число случаев (до 16%) аутистических расстройств, связанных с соматическим мозаицизмом (наличие нескольких популяций клеток в организме, отличающихся друг от друга по геномному составу) [7, 8, 16]. Более того, вариабельность участков генома, содержащих последовательности ДНК, которые до сих пор остаются фактически неизвестными (гетерохроматиновые участки хромосом), также считается одним из факторов риска развития аутизма [1, 15]. Создание унифицированного каскада патогенетических процессов, включающего весь широкий спектр вариабельности генома при данных формах нарушения психики, является одним из приоритетов в современной психиатрической генетике, в рамках основной парадигмы которой поиск генов-кандидатов аутизма считается основополагающим. Наличие соответствующих данных также позволяет определять молекулярные механизмы заболевания с целью последующей разработки научно обоснованной терапии [5].

Целью настоящей работы явился поиск генов-кандидатов в группе 64 детей с аутизмом с помощью постгеномных технологий: молекулярное кариотипирование или высокоразрешающее сканирование генома с разрешением не менее 1 тыс. пн и биоинформатический анализ, включаю-

щий в себя оценку патогенности вариаций генома с помощью геномных, эпигеномных и протеомных баз данных, а также моделирования белковых взаимодействий (интерактомный анализ).

Материалы и методы исследования

Полногеномное сканирование было использовано для анализа 64-х образцов ДНК периферической крови детей с клиническим диагнозом «аутистические расстройства», входящих в российскую когорту детей с аутизмом, описанную ранее [1, 2, 5, 10, 15, 16]. Молекулярное кариотипирование проводилось с использованием высокоразрешающих чипов Affymetrix (CytoScan HD) для SNP (single nucleotide polymorphism)/олигонуклеотидной сравнительной геномной гибридизации (разрешение 1000 пн и более) в соответствии с протоколами, представленными ранее [2, 10]. Биоинформатический анализ выявленных перестроек включал в себя оценку патогенности с помощью геномных, эпигеномных/транскриптомных, протеомных и метаболических баз данных. Оригинальная биоинформатическая технология подробно описана в предыдущих работах [9, 10]. Интерактомная цепочка для анализа взаимодействий белка, кодируемым геном *FOXK1*, была получена с использованием программы Cytoscape 2.8.3 [12].

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе анализа генома 64 пациентов у двух (3,1%) были обнаружены CNV в виде делеций последовательности ДНК гена *FOXK1*. В первом случае делеция затронула семь экзонов гена *FOXK1* (с третьего по девятый) и гены *KIAA0415* и *RADIL*. Биоинформатический анализ этих двух генов показал, что вероятность их ассоциации с аутистическими расстройствами крайне мала. Во втором случае делеция затронула первый экзон гена *FOXK1* (рис. 1).

ПАЦИЕНТ №1

ПАЦИЕНТ №2



Пациент	Число копий последовательностей ДНК	Тип перестройки	Хромосома	Геномные локализации	Хромосомная локализация	Размер перестройки	Гены, вовлеченные в перестройку
№1	1×	Делеция	7	4718774 4726408	7p22.1	8 тыс. пн	<i>FOXK1</i>
№2	1×	Делеция	7	4790895 4893060	7p22.1	102 тыс. пн	<i>FOXK1</i> , <i>KIAA0415</i> , <i>RADIL</i>

Рис. 1. Схематическое изображение делеций, затронувших ген *FOXK1*, которые были выявлены у двух пациентов с помощью полногеномного сканирования, с обозначением геномной и хромосомной локализации, размера перестройки и других генов, вовлеченных в перестройку

Примечательно, что вариации последовательностей ДНК гена *FOXK1* ранее не были ассоциированы с какими-либо фенотипическими проявлениями. Ранее было лишь показано, что ген *FOXK1* обладает повышенной экспрессией в нервных клетках у млекопитающих [13] и вовлечен в геномную цепочку регуляции пролиферации клеток [14]. С другой стороны, биоинформатический анализ показывает, что данный ген, скорее всего, кодирует белок-регулятор транскрипции. Интерактомный анализ (изучение межбелковых взаимодействий про-

дукта транскрипции гена-мишени) (рис. 2) свидетельствует о том, что нарушение функционирования *FOXK1* связано с изменениями в следующих внутриклеточных процессах: регуляция митотического деления клеток, апоптоза и экспрессии генов (за счет нарушения взаимодействия с *YWHAB*); ремоделирование хроматина (за счет нарушения взаимодействия с *BAP1*); внутриутробное развитие (за счет нарушения взаимодействия с *AMOT*); метаболизм ионов металлов (за счет нарушения взаимодействия с *FYCO1*).

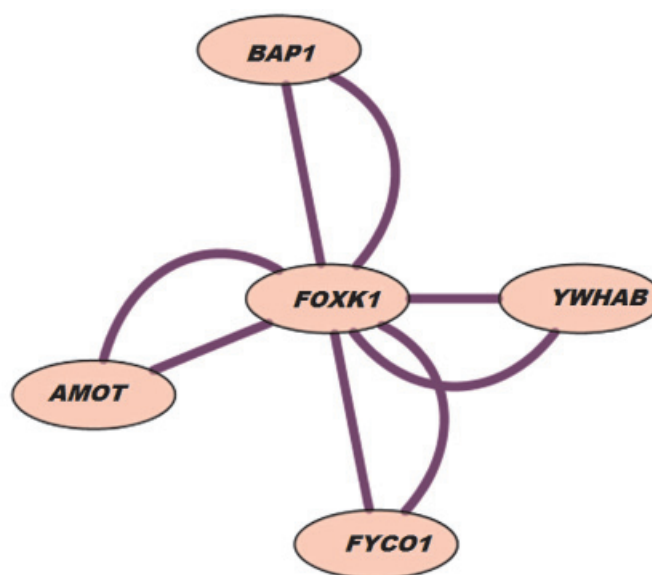


Рис. 2. Результаты интерактомного анализа, демонстрирующего взаимодействие белка, кодируемого геном *FOXK1* с помощью программы Cytoscape 2.8.3 [12]

Примечательно, что нарушения регуляции митоза и/или апоптоза рассматриваются как факторы риска при аутизме, являясь причиной хромосомного мозаицизма и нестабильности, наблюдаемых при этом заболевании [4–7, 15, 16], а изменения таких эпигенетических феноменов, как регуляция экспрессии генов и ремоделирование хроматина неоднократно ассоциировались с различными формами аутистических расстройств [1, 5, 6, 11]. Совокупность полученных биоинформатических данных позволяет сделать вывод о том, что мутации в гене *FOXK1* могут приводить к нарушениям психики, а вывод о том, что он является геном-кандидатом аутизма, является обоснованным.

Заключение

Анализ генома с целью выявления генов-кандидатов аутистических расстройств и патогенетических процессов, характер-

ных для этого заболевания, является неотъемлемой частью современных исследований в области психиатрической генетики и биологической психиатрии [3–8, 11]. Однако, несмотря на повышенный интерес к генетике аутизма, существует ряд проблем при выявлении молекулярных основ подобных форм нарушения психики, связанных преимущественно с интерпретацией обнаруженных геномных вариаций. Преодоление подобных сложностей, как было показано ранее [9, 10], возможно только при использовании биоинформатических технологий в дополнение к методам высоко-разрешающего сканирования генома. Применяя комплекс постгеномных технологий, сочетающий молекулярное кариотипирование и биоинформатический анализ, был обнаружен новый ген-кандидат аутизма. В связи с этим, принимая во внимание потенциал сканирования генома и оригинальных технологий *in silico*, использованных

в настоящей работе, можно с уверенностью утверждать, что описываемый подход к поиску генетических изменений, приводящих к аутизму, является эффективным.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского Научного Фонда (проект № 14-35-00060).

Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. – М.: Медпрактика, 2008. – 300 с.
2. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С. и др. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HRCGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК микроматрицах (array CGH) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 8. – С. 46–49.
3. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и др. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 4 (Часть 2). – С. 356–367.
4. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма // Психиатрия. – 2013. – 1(57). – С. 51–57.
5. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. – М.: Медпрактика, 2014. – 384 с.
6. Huguet G., Ey E., Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2013. – Vol. 14. – P. 191–213.
7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // Int. Rev. Cytol. – 2006. – Vol. 249. – P. 143–191.
8. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. // Curr. Genomics. – 2008. – Vol. 7, № 9. – P. 452–465.
9. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T. et al. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18. – P. 2656–2669.
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S. et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies // Mol. Cytogenet. – 2012. – Vol. 5. – 46 p.
11. Mullin A.P., Gokhale A., Moreno-De-Luca A. et al. Neurodevelopmental disorders: mechanisms and boundary definitions from genomes, interactomes and proteomes // Transl. Psychiatry. – 2013. – Vol. 3. – e329.
12. Saito R., Smoot M.E., Ono K. et al. A travel guide to Cytoscape plugins // Nat. Methods. – 2012. – Vol. 9. – P. 1069–1076.
13. Sel S., Münzenberg C., Nass N. et al. The transcription factor Foxk1 is expressed in developing and adult mouse neuroretina // Gene Expr. Patterns. – 2013. – Vol. 13. – P. 280–286.
14. Shi X., Wallis A.M., Gerard R.D. et al. Foxk1 promotes cell proliferation and represses myogenic differentiation by regulating Foxo4 and Mef2. J. Cell Sci. – 2012. – Vol. 125. – P. 5329–5337.
15. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Demidova I.A. et al. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders // Neurosci. Behav. Physiol. – 2007. – Vol. 37, № 6. – P. 553–558.
16. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44, № 8. – P. 521–525.

References

1. Vorsanova S.G., Iurov I.Iu., Solov'ev I.V., Iurov Iu.B. Geterohromatinovye rajony hromosom cheloveka: kliniko-biologicheskie aspekty. M.: Medpraktika, 2008, 300 p.
2. Vorsanova S.G., Iurov I.Iu., Kurinnaia O.S. i dr. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova, 2013, no. 8, pp. 46–49.
3. Vorsanova S.G., Iurov Iu.B., Silvanovich A.P., Demidova I.A., Iurov I.Iu. Fundamentalnye Issledovania, 2013, no. 4, (part 2), pp. 356–367.
4. Iurov I.Iu., Vorsanova S.G., Iurov Iu.B. Psikihatria, 2013, no. 1(57), pp. 51–57.
5. Iurov I.Iu., Vorsanova S.G., Iurov Iu.B. Genomnye i khromosomnye bolezni tsentral'noi nervnoi sistemy: molekuliarnye i tsitogeneticheskie aspekty. M.: Medpraktika, 2014, 384 p.
6. Huguet G, Ey E, Bourgeron T. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet., 2013, Vol. 14, pp. 191–213.
7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Int. Rev. Cytol., 2006, Vol. 249, pp. 143–191.
8. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Curr. Genomics, 2008, Vol. 7, no. 9, pp. 452–465.
9. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T. et al. Hum. Mol. Genet., 2009, Vol. 18, pp. 2656–2669.
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S. et al. Mol. Cytogenet., 2012, Vol. 5, 46.
11. Mullin A.P., Gokhale A., Moreno-De-Luca A. et al. Transl. Psychiatry., 2013, Vol. 3, e329.
12. Saito R., Smoot M.E., Ono K. et al. Nat. Methods., 2012, Vol. 9., pp. 1069–1076.
13. Sel S., Münzenberg C., Nass N. et al. Gene Expr. Patterns., 2013, Vol. 13., pp. 280–286.
14. Shi X., Wallis A.M., Gerard R.D. et al. J. Cell Sci., 2012, Vol. 125., pp. 5329–5337.
15. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Demidova I.A. et al. Neurosci. Behav. Physiol, 2007, Vol. 37, no. 6, pp. 553–558.
16. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. J. Med. Genet., 2007, Vol. 44, no 8, pp. 521–525.

Работа поступила в редакцию 10.10.2014.

УДК 575.191:616.895

РОЛЬ BDNF В ФОРМИРОВАНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**Вялова Н.М., Левчук Л.А.***ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail: Natarakitina@yandex.ru*

Депрессивные расстройства представляют серьезную социально-экономическую и медицинскую проблему современного общества. В представленном обзоре отражены современные взгляды зарубежных и отечественных ученых на роль мозгового нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в патогенезе депрессивных расстройств. Снижение экспрессии этого фактора после стрессорных воздействий, отмечаемое преимущественно в гиппокампе, и восстановление этого снижения длительным введением антидепрессантов явились основой к созданию нейротрофической гипотезы депрессии. BDNF-сигнализация имеет решающее значение в патофизиологии депрессии и в механизме действия антидепрессантов. Представлены новые данные об оценке влияния полиморфизма гена, кодирующего мозговой нейротрофический фактор (BDNF), на стрессовые события и формирование аффективной патологии. В последние годы BDNF выдвигается одним из биомаркеров ответа на терапию антидепрессантами.

Ключевые слова: BDNF, депрессивные расстройства**THE ROLE OF BDNF IN THE DEVELOPMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS****Vyalova N.M., Levchuk L.A.***Mental Health Research Institute SB RAMSci, Tomsk, e-mail: Natarakitina@yandex.ru*

Depressive disorders are serious socio-economic and health problem of the modern society. Modern views of foreign and domestic scientists about the role of brain-derived neurotrophic factor brain (BDNF) in the pathogenesis of depressive disorders are presented in this review. Decrease in the expression of this factor after the stress effects were primarily in the hippocampus, and recovery of this decline after long-term treatment with antidepressants were the basis for the creation of neurotrophic hypothesis of depression. BDNF signaling is crucial in the pathophysiology of depression and in the mechanism of action of antidepressants. New data on the assessment of the effect of the polymorphism of the gene encoding BDNF, to stressful events and the formation of affective disorders are presented. In recent years BDNF nominated one of the biomarkers of response to antidepressant treatment.

Keywords: BDNF, depressive disorders

Депрессивные расстройства представляют серьезную социально-экономическую и медицинскую проблему современного общества [13, 47]. Частота встречаемости данной патологии в общей популяции составляет 5–20% [7]. Несмотря на интенсивные исследования, причины, индуцирующие развитие этого расстройства, а также пути его формирования остаются неясными [1, 12]. В настоящее время известен ряд нейробиологических аномалий, связанных с развитием депрессивных расстройств: нарушение баланса активности серотонин- и глутаматергических систем головного мозга, нейрогормональные нарушения, касающиеся в первую очередь функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы; иммунологические нарушения, структурно-функциональные изменения в лимбической системе мозга, снижение объема гиппокампа и т.д. [2, 3, 4, 8, 9, 10, 14]. Усиление апоптоза при невротических связанных со стрессом расстройствах и при депрессии, нарушение нейрональной киназной регуляции и угнетение нейрогенеза привлекли внимание к факторам, регулирующим эти процессы [6, 11, 41, 43].

Исследование механизмов индуцированной стрессом психопатологии на

животных моделях показало, что стресс, провоцирующий у грызунов развитие депрессивноподобного состояния, может сопровождаться нейропластическими изменениями, включающими угнетение нейрогенеза в гиппокампе [35]. Вероятно, эти эффекты стресса на мозг являются одной из причин наблюдаемого у некоторых депрессивных больных уменьшения объемов ряда отделов мозга (гиппокамп, кора и миндалина) [20]. Отмечаемое преимущественно в гиппокампе снижение экспрессии этого фактора после стресса и ее восстановление длительным введением антидепрессантов привели к созданию нейротрофической гипотезы депрессии [23], согласно которой изменение уровня мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) является ключевым механизмом формирования и терапии этой психопатологии. Проведенные исследования показали, что депрессия приводит к нарушениям нейропластичности, что, возможно, служит основой для хронизации процесса и развития когнитивного дефицита [15].

BDNF – это белок с молекулярной массой 13 кДа, который принадлежит к классу цитокинов, семейству факторов роста

и подсемейству нейротрофинов; выявляется в глиальных и преимущественно в нейрональных клетках. Впервые этот фактор был описан в 1987 г. [17]. BDNF играет важную роль в развитии и функционировании ЦНС и имеет существенное значение в развитии ее различных патологических состояний. Основная функция данного белка в организме заключается в поддержке выживания нейронов, их росте и формировании новых синапсов. Повышение его активности, наблюдаемое у лиц с депрессией, проходящих психотерапию или фармакотерапию, коррелирует с улучшением памяти и обучения и с редукцией симптомов этого расстройства. Установлено, что BDNF обладает выраженными нейрозащитными свойствами, угнетает клеточный апоптоз [27, 34], препятствует гибели нейронов [26, 29, 31, 40, 45] и стимулирует рост холинергических нервных волокон [32]. Нейротрофические факторы регулируют структурную, синаптическую и морфологическую пластичность для модулирования интенсивности или количества синаптических связей и нейротрансмиссии [39, 44]. Таким образом, патологические изменения системы нейротрофического фактора могут не только привести к дефектам нервной регенерации и, следовательно, к структурным аномалиям в головном мозге, но также могут снизить нейронную пластичность и ослабить способность человека адаптироваться к кризисным ситуациям [24].

Считается, что BDNF тесно сопряжен с депрессией и стрессом, точные механизмы стресс-индуцированного снижения регуляторной функции BDNF неизвестны [18]. Этот цитокин принимает участие в росте нервных клеток, формировании новых синапсов и их модификации через стимулирование генов, вовлеченных в регуляцию уровня серотонина [28, 33, 38]. Кроме того, существует и обратная связь – стимуляция серотониновых рецепторов приводит к активации экспрессии гена BDNF. В процессе развития мозга именно этот циклический процесс играет одну из главных ролей в выживании, синаптической пластичности и росте серотониновых нейронов. Нарушение в его регуляции может привести к структурным и функциональным изменениям в участках мозга, ответственных за эмоциональное состояние [49]. У пациентов с депрессией отмечена высокая частота встречаемости полиморфизма гена, кодирующего BDNF. По результатам функциональной MPT изменения в этом гене замечены также у лиц без депрессии с гиперактивацией зон мозга, ответственных за сильные негативные эмоциональные переживания [48].

Группа ученых из Великобритании во главе с доктором Джорджиной Хозанг (Georgina Hosang) провели оценку влияния полиморфизма гена, кодирующего BDNF, на стрессовые события. Вариации в последовательности генов BDNF, по данным научных работ, также могут привести и к уязвимости к стрессу. В целом метаанализ продемонстрировал достоверную взаимосвязь между стрессовыми событиями и вариантом гена BDNF Val66Met у лиц с депрессией. После стандартизации по типу стресса достоверная взаимосвязь не подтвердилась лишь для стрессовых событий, пережитых в детстве [30]. Показано, что стресс снижает экспрессию BDNF в гиппокампе посредством активации 5-HT_{2A}-рецепторов [47]. Предполагают, что стресс, пережитый в детстве, коррелирует с коротким аллелем 5-HTTLPR [8], в то время как стрессовые события во взрослой жизни – с Met-вариантом BDNF при депрессии. Полученные результаты, по мнению ученых, свидетельствуют о том, что лица с генетической «уязвимостью» к негативному опыту – носители варианта BDNF Val66Met, могут получить дополнительные преимущества в отношении снижения риска депрессии от позитивного окружения и избегания стресса.

Также авторы отмечают, что ген BDNF может содержать внушительное число полиморфизмов, которые также могут быть задействованы в формировании депрессии при неблагоприятных условиях внешней среды [30]. Ген BDNF локализован на хромосоме 11p13 и кодирует предшественник пептида pro-BDNF [42]. Все нейротрофины, в том числе BDNF, синтезируются, как предшественники, про-нейротрофины, которые претерпевают посттрансляционную модификацию перед тем как стать зрелым гомодимерным белком. Pro-BDNF производится в эндоплазматическом ретикулуме, который аккумулируется в транс-Гольджи сети через аппарат Гольджи. Было высказано предположение, что pro-BDNF связывает сортилин в аппарате Гольджи, что обеспечивает правильное формирование зрелого домена. Зрелые домены BDNF связываются с карбоксипептидазой E, тем самым обеспечивая сортировку для контролируемого формирования BDNF [36]. Замещение валина (Val) на метионин (Met) в кодоне 66 в продоме ухудшает эту сортировку BDNF [25]. Pro-BDNF является основной формой нейротрофинов.

Вследствие того, что стресс и депрессия являются одними из факторов, приводящими к самоубийству, в последнее время ряд исследований попытались выяснить роль BDNF в суицидальном поведении. Эти ис-

следования, хотя и в зачаточном состоянии, обеспечивают полную поддержку идеи, что нарушения в BDNF могут быть важным, существенным фактором в суицидальном поведении. Недавно было обнаружено, что полиморфизм в BDNF гене ассоциирован с повышенным суицидальным риском [50].

Кроме того, BDNF является одним из кандидатов на роль биомаркера ответа на терапию антидепрессантами [16]. Это связано с тем, что, во-первых, этот цитокин синтезируется как в мозге, так и клетками других органов, во-вторых, множественные исследования показывают снижение уровня этого вещества при формировании депрессии и повышение – при лечении, и, в-третьих, уровень BDNF прямо коррелирует со степенью улучшения состояния пациента, оцененного с помощью шкалы Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale) [19, 21]. Таким образом, раннее изменение концентрации BDNF в плазме в начале терапии может предсказать эффективность всего курса лечения [37]. Доказано, что деструктивные процессы, отмечающиеся на фоне аффективных расстройств, являются частично обратимыми на фоне терапии нейротрофическими и нейропротективными препаратами [5]. Длительная терапия антидепрессантами повышает экспрессию BDNF в гиппокампальных и корковых нейронах и может предотвращать стресс-индуцированное снижение экспрессии BDNF [22].

Таким образом, экспериментальные, доклинические и клинические исследования показывают, что депрессия может быть связана с невозможностью нейронных систем проявлять адаптивную пластичность. Учитывая роль BDNF и его родственных рецепторов в нервной и структурной пластичности и то что депрессия и антидепрессанты оказывают противоположные действия на BDNF, очевидно, что BDNF-сигнализация имеет решающее значение в патофизиологии депрессии и в механизме действия антидепрессантов.

Обзор написан в рамках выполнения грантов РФФИ (проекты № 14-04-01157 и № 14-04-31925) и гранта Президента РФ № 14.120.14.3854-МК.

Список литературы

1. Биологические и клинко-социальные механизмы развития аффективных расстройств (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) / Е.Д. Счастный, А.В. Семке, Л.Д. Размазова и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 5 (80). – С. 18–27.
2. Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотонинергическая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2013. – 104 с.
3. Иванова С.А. Психонейроиммунотерапия в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств. Автореферат диссертации на соискание ученой степени док-

тора медицинских наук / Научно-исследовательский институт психического здоровья СО РАМН. – Томск, 2000.

4. Иванова С.А. Роль киназы гликогенингидазы-3В в патогенезе психических расстройств / С.А. Иванова И.С. Лосенков Н.А. Бохан Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 6. – С. 93–100.

5. Измак А.Ф. Роль нейрональной пластичности в патогенезе и терапии аффективных расстройств. Энциклопедия депрессий // Человек и лекарство: XII Российский национальный конгресс. – М.: 2005. – С. 2–4.

6. Изучение ассоциации полиморфизмов гена PIP5K2A с депрессивными расстройствами / Н.М. Вялова, О.Ю. Федоренко, И.С. Лосенков, Г.Г. Симуткин, С. А. Иванова, Н.А. Бохан // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12 (часть 1). – С. 107–110.

7. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.

8. Левчук Л.А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (Обзор литературы) / Л.А. Левчук, М.В. Шмиголь, С.А. Иванова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 2. – С. 75–79.

9. Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на примере невротических расстройств): методические рекомендации / С.А. Иванова, Е.В. Гуткевич, В.Я. Семке, Л.А. Рядовая, Н.М. Ракитина, О.Э. Перчаткина, Е.М. Епанчинцева. – Томск, 2006. – 33 с.

10. Психосоциальные и биологические факторы психической дезадаптации (на модели невротических расстройств) / В.Я. Семке, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова. – Томск, 2008. – 204 с.

11. Содержание белков AKT1/GSK-3 β -сигнального пути в мононуклеарах периферической крови у больных с аффективными расстройствами / И.С. Лосенков, С.А. Иванова, Н.М. Вялова, Г.Г. Симуткин, Н.А. Бохан // Нейрохимия. – 2014. – Т. 31, № 3. – С. 240–245.

12. Тиганов А.С. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии / А.С. Тиганов, Г.И. Копейко, О.С. Брусов, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 11. – С. 65–72.

13. Типология, конституционально-биологические и клинко-динамические характеристики кризисных состояний при пограничных нервно-психических расстройствах / М.М. Аксенов, В.Я. Семке, М.Ф. Белокрылова и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 5. – С. 9–15.

14. Узбекиев М.Г. Нейрохимические аспекты взаимосвязи моноаминергических и гормональной систем в патогенезе тревожной депрессии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15. – № 2. – С. 108–110.

15. Шмиголь М.В. Исследование полиморфизма гена мозгового нейротрофического фактора у лиц с депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями / М.В. Шмиголь, Л.А. Левчук, Е.В. Лебедева, Г.Г. Симуткин, Т.Н. Сергиенко, С.А. Иванова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – С. 388–392.

16. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers // A.L. Lopresti, G.L. Maker, S.D. Hood, P.D. Drummond // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2014. – Vol. 48. – P. 102–111.

17. Barde Y.A. Brain derived neurotrophic factor / Y.A. Barde et al. // Prog. Brain Res. – 1987. – Vol. 71. – P. 185–189.

18. Bondy B. Pathophysiology of depression / B. Bondy // Dialogues in clinical neuroscience. – 2002. – Vol. 4. – № 1. – P. 7–20.

19. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders / A.E. Autry, L.M. Monteggia // Pharmacol. Rev. – 2012. – Vol. 64(2). – P. 238–258.

20. Bremner J.D. Hippocampal volume reduction in major depression / J.D. Bremner, M. Narayan, E.R. Anderson, L.H. Staib, H.L. Miller, D.S. Charney // Am J Psychiatry. – 2000. – Vol. 157(1). – P. 115–118.

21. Castrén E. Neurotrophins and psychiatric disorders / E. Castrén // Handb. Exp. Pharmacol. – 2014. – Vol. 220. – P. 461–479.

22. D'Sa C. Antidepressants and neuroplasticity / C. D'Sa, R.S. Duman // Bipolar Disord. – 2002. – Vol. 4. – № 3. – P. 183–194.

23. Duman R.S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity // Eur Psychiatry. – 2002. – Vol. 3. – P. 306–310.

24. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2009. – Vol. 5. – P. 433–449.
25. Egan M.F. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function / M.F. Egan, M. Kojima, J.H. Callicott et al. // *Cell*. – 2003. – Vol. 112. – P. 144–145.
26. Endres M. Stroke damage in mice after knocking the neurotrophin-4 gene into the brain-derived neurotrophic factor locus / M. Endres et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2003. – Vol. 23. – P. 150–153.
27. Garrido R. Nicotine upregulates expression of neurotrophic factors and attenuates apoptosis of spinal cord neurons / R. Garrido, M. Toborek // *J. Neurochem.* – 2003. – Vol. 85. – P. 26.
28. Hall J. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning / J. Hall, K. L. Thomas, B.J. Everitt // *Nat. Neurosci.* – 2002. – Vol. 3. – № 6. – P. 533–535.
29. Hock C. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas / C. Hock et al. // *Arch. Neurol.* – 2000. – Vol. 57. – P. 846–851.
30. Hosang G.H. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis / G.H. Hosang, C. Shiles, K.E. Tansey et al. // *BMC Medicine*. – 2014. – Vol. 12. – P. 7.
31. Ikeda O. Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on compression-induced spinal cord injury: BDNF attenuates downregulation of superoxide dismutase expression and promotes up-regulation of myelin basic protein expression / O. Ikeda et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2002. – Vol. 61. – P. 142–153.
32. Jakeman L.B. Brain-derived neurotrophic factor stimulates hindlimb stepping and sprouting of cholinergic fibers after spinal cord injury / L.B. Jakeman et al. // *Exp. Neurol.* – 1998. – Vol. 154. – P. 170–184.
33. Jovanovic J.N. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release / J.N. Jovanovic et al. // *Nat. Neurosci.* – 2000. – Vol. 3. – № 4. – P. 323–329.
34. Koda M. Brain-derived neurotrophic factor suppresses delayed apoptosis of oligodendrocytes after spinal cord injury in rats / M. Koda et al. // *J. Neurotrauma*. – 2002. – Vol. 19. – P. 777–785.
35. Koponen E. Enhanced BDNF signaling is associated with an antidepressant-like behavioral response and changes in brain monoamines / E. Koponen, T. Rantamäki, V. Voikar, T. Saarelainen, E. MacDonald, E. Castrén // *Cell Mol Neurobiol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 973–980.
36. Lu B. The yin and yang of neurotrophin action / B. Lu, P.T. Pang, N.H. Woo // *Nat Rev Neurosci.* – 2005. – Vol. 6. – P. 603–614.
37. MacQueen G.M. Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder / G.M. MacQueen // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2009. – Vol. 34. – № 5. – P. 343–349.
38. Martinowich K. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders / K. Martinowich, B. Lu // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33. – № 1. – P. 73–83.
39. McAllister A.K. Neurotrophins and synaptic plasticity / A.K. McAllister, L.C. Katz, D.C. Lo // *Annu Rev Neurosci.* – 1999. – Vol. 22. – P. 295–318.
40. Murer M.G. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease / M.G. Murer, Q. Yan, R. Raisman-Vozari // *Prog. Neurobiol.* – 2001. – Vol. 63. – P. 71–124.
41. PIP5K2A-dependent regulation of excitatory amino acid transporter EAAT3 / O. Fedorenko, C. Tang, M. Sopjani, M. Föller, E. M. Gehring, N. Strutz-Seebohm, O.N. Ureche, F. Lang, G. Seebohm, S. Ivanova, A. Semke, U.E. Lang // *Psychopharmacology*. – 2009. – V. 206, № 3. – P. 429–435.
42. Seidah N.G. Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT3 and BDNF by the mammalian proprotein convertases / N.G. Seidah, S. Benjannet, S. Pareek, M. Chrétien, R.A. Murphy // *FEBS Lett.* – 1996. – Vol. 379. – P. 247–250.
43. Signs of apoptosis of immunocompetent cells in patients with depression / S.A. Ivanova, V.Ya. Semke, T.P. Vetlugin, N.M. Rakitina, T.A. Kudyakova, G.G. Simutkin // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2007. – T. 37. – № 5. – P. 527–530.
44. Thoenen H. Neurotrophins and activity-dependent plasticity / H. Thoenen // *Prog Brain Res.* – 2000. – Vol. 128. – P. 183–191.
45. Tokumine J. Changes in spinal GDNF, BDNF, and NT-3 expression after transient spinal cord ischemia in the rat / J. Tokumine et al. // *J. Neurosci. Res.* – 2003. – Vol. 74. – P. 552–561.
46. Untsun T.B. // *Mental illness in general health care: an international study* / T.B. Untsun, N. Sartorius // John Wiley and Sons, 1995. – 398 p.
47. Vaidya V.A. Role of 5-HT_{2A} receptors in the down regulation of BDNF by stress / V.A. Vaidya, R.Z. Terwilliger, R.S. Duman // *Neurosci Lett.* – 1999. – Vol. 287. – P. 1–4.
48. Wang L. Impact of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR polymorphism variants on neural substrates related to sadness and executive function / L. Wang et al. // *Genes. Brain Behav.* – 2012. – Vol. 11. – № 3. – P. 352–359.
49. Wayne D.C. Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues in clinical neuroscience* / D.C. Wayne // *Neuroplasticity*. – 2004. – Vol. 6. – P. 199–216.
50. Xiao Z. Interaction between CRHR1 and BDNF genes increases the risk of recurrent major depressive disorder in Chinese population / Z. Xiao et al. // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – № 12. – P. 728–733.

References

1. Биологические и клинико-социальные механизмы развития аффективных расстройств (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) / Е.Д. Шастный, А.В. Семке, Л.Д. Размазова и др. // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013. no. 5 (80). pp. 18–27.
2. Bohan N.A., Ivanova S.A., Levchuk L.A. Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддитивного поведения. Тосмк: Изд-во «Иван Федоров», 2013. 104 p.
3. Ivanova S.A. Психонейроиммунотуляция в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Научно-исследовательский институт психического здоровья СО РАМН. Тосмк, 2000.
4. Ivanova S.A. Роль киназы гликогенилсинтазы-3B в патогенезе психических расстройств / S.A. Ivanova, I.S. Losenkov, N.A. Boxan // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014.6. pp. 93–100.
5. Iznak A.F. Роль нейрональной пластичности в патогенезе и терапии аффективных расстройств. Энциклопедия депрессии / A.F. Iznak // XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М.: 2005. pp. 2–4.
6. Изучение ассоциации полиморфизмов гена PIP5K2A с депрессивными расстройствами / N.M. Vyalova, O.Yu. Fedorenko, I.S. Losenkov, G.G. Simutkin, S.A. Ivanova, N.A. Boxan // *Fundamental'ny'e issledovaniya*. 2013.12 (chast' 1). pp. 107–110.
7. Krasnov V.N. // *Rasstrojstva aффективного спектра*. М.: Практическая медицина, 2011. 432 p.
8. Levchuk L.A. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (Обзор литературы) / L.A. Levchuk, M.V. Shmigol', S.A. Ivanova // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2012.2. pp. 75–79.
9. Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на примере невротических расстройств): методические рекомендации / S.A. Ivanova, E.V. Gutkevich, V.Ya. Semke, L.A. Ryadovaya, N.M. Rakitina, O.E'. Perchatkina, E.M. Epanchineva. Тосмк, 2006. 33 p.
10. Психосоциальные и биологические факторы психической дезадаптации (на модели невротических расстройств) / V.Ya. Semke, E.V. Gutkevich, S.A. Ivanova. Тосмк, 2008. 204 p.
11. Содержание белков AKT1/GSK-3β-сигнального пути в мононуклеарных периферических кроветворных клетках с аффективными расстройствами / I.S. Losenkov, S.A. Ivanova, N.M. Vyalova, G.G. Simutkin, N.A. Boxan // *Неврология*. 2014. T. 31,3. pp. 240–245.
12. Tiganov A.S. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии / A.S. Tiganov, G.I. Kopejko, O.S. Brusov, T.P. Klyushnik // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012. T. 112.11. pp. 65–72.

13. Tipologiya, konstitucional'no-biologicheskie i kliniko-dinamicheskie karakteristiki krizisny'x sostoyanij pri pograničny'x nervno-psichicheskix rassstrojstvax / M.M. Aksenov, V.Ya. Semke, M.F. Belokry'lova i dr. // Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii. 2009. 5. pp. 9–15.
14. Uzbekov M.G. Nejroximicheskie aspekty' vzaimosvyazi monoaminergicheskix i gormonal'noj sistem v patogeneze trevozhnoj depressii / Uzbekov M.G. // Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. 2005. T. 15.2. pp. 108–110.
15. Shmigol' M.V. Issledovanie polimorfizma gena mozgovogo nejrotroficheskogo faktora u lic s depressivny'mi i komorbidny'mi serdečno-sosudisty'mi zabolevaniyami / M.V. Shmigol', L.A. Levchuk, E.V. Lebedeva, G.G. Simutkin, T.N. Sergienko, S.A. Ivanova // Fundamental'ny'e issledovaniya. 2012. 5. pp. 388–392.
16. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers // A.L. Lopresti, G.L. Maker, S.D. Hood, P.D. Drummond // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2014. Vol. 48. pp. 102–111.
17. Barde Y.A. Brain derived neurotrophic factor / Y.A. Barde et al. // Prog. Brain Res. 1987. Vol. 71. pp. 185–189.
18. Bondy B. Pathophysiology of depression / B. Bondy // Dialogues in clinical neuroscience. 2002. Vol. 4.1. pp. 7–20.
19. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders / A.E. Autry, L.M. Monteggia // Pharmacol. Rev. 2012. Vol. 64(2). pp. 238–258.
20. Bremner J.D. Hippocampal volume reduction in major depression / J.D. Bremner, M. Narayan, E.R. Anderson, L.H. Staib, H.L. Miller, D.S. Charney // Am J Psychiatry. 2000. Vol. 157(1). pp. 115–118.
21. Castrén E. Neurotrophins and psychiatric disorders / E. Castrén // Handb. Exp. Pharmacol. 2014. Vol. 220. pp. 461–479.
22. D'Sa C. Antidepressants and neuroplasticity / C. D'Sa, R.S. Duman // Bipolar Disord. 2002. Vol. 4.3. pp. 183–194.
23. Duman R.S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity / R.S. Duman // Eur Psychiatry. 2002. Vol. 3. pp. 306–310.
24. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide / Y. Dwivedi // Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2009. Vol. 5. pp. 433–449.
25. Egan M.F. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function / M.F. Egan, M. Kojima, J.H. Callicott et al. // Cell. 2003. Vol. 112. pp. 144–145.
26. Endres M. Stroke damage in mice after knocking the neurotrophin-4 gene into the brain-derived neurotrophic factor locus / M. Endres et al. // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2003. Vol. 23. pp. 150–153.
27. Garrido R. Nicotine upregulates expression of neurotrophic factors and attenuates apoptosis of spinal cord neurons / R. Garrido, M. Toborek // J. Neurochem. 2003. Vol. 85. pp. 26.
28. Hall J. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning / J. Hall, K.L. Thomas, B.J. Everitt // Nat. Neurosci. 2002. Vol. 3.6. pp. 533–535.
29. Hock C. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas / C. Hock et al. // Arch. Neurol. 2000. Vol. 57. pp. 846–851.
30. Hosang G.H. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis / G.H. Hosang, C. Shiles, K.E. Tansey et al. // BMC Medicine. 2014. Vol. 12. pp. 7.
31. Ikeda O. Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on compression-induced spinal cord injury: BDNF attenuates downregulation of superoxide dismutase expression and promotes up-regulation of myelin basic protein expression / O. Ikeda et al. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2002. Vol. 61. pp. 142–153.
32. Jakeman L.B. Brain-derived neurotrophic factor stimulates hindlimb stepping and sprouting of cholinergic fibers after spinal cord injury / L.B. Jakeman et al. // Exp. Neurol. 1998. Vol. 154. pp. 170–184.
33. Jovanovic J.N. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release / J.N. Jovanovic et al. // Nat. Neurosci. 2000. Vol. 3.4. pp. 323–329.
34. Koda M. Brain-derived neurotrophic factor suppresses delayed apoptosis of oligodendrocytes after spinal cord injury in rats / M. Koda et al. // J. Neurotrauma. 2002. Vol. 19. pp. 777–785.
35. Koponen E. Enhanced BDNF signaling is associated with an antidepressant-like behavioral response and changes in brain monoamines / E. Koponen, T. Rantamäki, V. Voikar, T. Saarelainen, E. MacDonald, E. Castrén // Cell Mol Neurobiol. 2005. Vol. 6. P. 973–980.
36. Lu B. The yin and yang of neurotrophin action / B. Lu, P.T. Pang, N.H. Woo // Nat Rev Neurosci. 2005. Vol. 6. p. 603–614.
37. MacQueen G.M. Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder / G.M. MacQueen // J. Psychiatry Neurosci. 2009. Vol. 34.5. p. 343–349.
38. Martinowich K. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders / K. Martinowich, B. Lu // Neuropsychopharmacology. 2008. Vol. 33.1. pp. 73–83.
39. McAllister A.K. Neurotrophins and synaptic plasticity / A.K. McAllister, L.C. Katz, D.C. Lo // Annu Rev Neurosci. 1999. Vol. 22. pp. 295–318.
40. Murer M.G. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease / M.G. Murer, Q. Yan, R. Raisman-Vozari // Prog. Neurobiol. 2001. Vol. 63. pp. 71–124.
41. PIP5K2A-dependent regulation of excitatory amino acid transporter EAAT3 / O. Fedorenko, C. Tang, M. Sopjani, M. Föller, E. M. Gehring, N. Strutz-Seeböhm, O.N. Ureche, F. Lang, G. Seeböhm, pp. Ivanova, A. Semke, U.E. Lang // Psychopharmacology. 2009. Vol. 206,3. pp. 429–435.
42. Seidah N.G. Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT3 and BDNF by the mammalian proprotein convertases / N.G. Seidah, pp. Benjannet, pp. Pareek, M. Chrétien, R.A. Murphy // FEBS Lett. 1996. Vol. 379. pp. 247–250.
43. Signs of apoptosis of immunocompetent cells in patients with depression / S.A. Ivanova, V.Ya. Semke, T.P. Vetlugina, N.M. Rakitina, T.A. Kudyakova, G.G. Simutkin // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2007. T. 37,5. pp. 527–530.
44. Thoenen H. Neurotrophins and activity-dependent plasticity / H. Thoenen // Prog Brain Res. 2000. Vol. 128. pp. 183–191.
45. Tokumine J. Changes in spinal GDNF, BDNF, and NT-3 expression after transient spinal cord ischemia in the rat / J. Tokumine et al. // J. Neurosci. Res. 2003. Vol. 74. P. 552–561.
46. Untsun T.B. // Mental illness in general health care: an international study / T.B. Untsun, N. Sartorius // John Wiley and Sons, 1995. 398 p.
47. Vaidya V.A. Role of 5-HT2A receptors in the down regulation of BDNF by stress / V.A. Vaidya, R.Z. Terwilliger, R.S. Duman // Neurosci Lett. 1999. Vol. 287. pp. 1–4.
48. Wang L. Impact of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR polymorphism variants on neural substrates related to sadness and executive function / L. Wang et al. // Genes. Brain Behav. 2012. Vol. 11.3. pp. 352–359.
49. Wayne D.C. Neuroplasticity in mood disorders. Dialogues in clinical neuroscience / D.C. Wayne // Neuroplasticity. 2004. Vol. 6. pp. 199–216.
50. Xiao Z. Interaction between CRHR1 and BDNF genes increases the risk of recurrent major depressive disorder in Chinese population / Z. Xiao et al. // PLoS One. 2011. Vol. 6.12. pp. 728–733.

Рецензенты:

Семке А.В., д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск;

Невидимова Т.И., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 07.10.2014.

УДК 615.035.4

К ПРОБЛЕМЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ОСОБЕННОСТЕЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

¹Коршун Е.И., ²Сотников К.А.¹АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,

Москва, e-mail: nimcgerontologija@mail.ru;

СЗО РАМН «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»,

Санкт-Петербург, e-mail: ibg@gerontology.ru;

²МБУЗ «Городская клиническая больница № 1», Белгород, e-mail: bel_mgkb1@mail.ru

В статье изложены данные о различных антиаритмических средствах, а также вспомогательных препаратах, используемых в гериатрической практике, определена тактика ведения лиц пожилого и старческого возраста при различных видах аритмий, особенности ведения таких пациентов на догоспитальном этапе, необходимость госпитализации гериатрических пациентов в различных случаях. Особое внимание отведено профилактике осложнений, обозначены современные подходы в терапии таких больных. Обозначены условия эффективности антиаритмической терапии у лиц пожилого и старческого возраста, влияние психоэмоционального стресса и других факторов на эффективность лечения таких пациентов. Обсуждена тактика ведения гериатрических пациентов с нарушениями ритма и проводимости в сочетании с наличием у них синдрома старческой астении. Оценены прогностические данные особо опасных аритмий у лиц пожилого и старческого возраста. Предполагается, что полученные нами результаты помогут усовершенствовать тактику ведения таких пациентов.

Ключевые слова: нарушения сердечного ритма и проводимости, пожилой возраст, старческий возраст, синдром старческой астении, антиаритмические средства

APPROACHES TO THE MANAGEMENT AND PHARMACOLOGICAL THERAPY OF CARDIAC ARRHYTHMIA IN GERIATRIC PATIENTS

¹Korshun E.I., ²Sotnikov K.A.¹The Institute of postgraduate medical education of Federal Medico-Biological Agency, Moscow,

e-mail: nimcgerontologija@mail.ru;

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,

Saint-Petersburg, e-mail: ibg@gerontology.ru;

²Belgorod clinical hospital № 1, Belgorod e-mail: bel_mgkb1@mail.ru

This publication describes different antiarrhythmics and other medications used in treatment of geriatric patients, the management of cardiac arrhythmia in geriatric patients with special attention to the prophylaxis of complications, the management of geriatric patients in the prehospital, the necessary for hospitalization elderly and senile patients in different cases. We describe the conditions of effectiveness of antiarrhythmic therapy in elderly and senile patients, the influence of psycho-emotional stress and other factors on the effectiveness of the treatment of such patients. We discuss specifics of management in geriatric patients with frailty syndrome. We also describe prognosis in elderly and senile patient with more dangerous types of cardiac arrhythmia. These data may help us to improve management of elderly and senile patients.

Keywords: cardiac arrhythmia, old age, geriatric patients, frailty syndrome, antiarrhythmic drugs

Сердечно-сосудистая патология в России является основной причиной смерти пожилых людей, в частности нарушения сердечного ритма и проводимости играют значительную роль в данной проблеме. Следует учитывать, что у пациентов пожилого и старческого возраста с нарушениями сердечного ритма и проводимости часто встречается синдром старческой астении (frailty). Старческая астения (frailty) представляет собой характеристику состояния здоровья пациента пожилого и старческого возраста, которая отражает потребность в уходе и при развитии которой поражаются костно-мышечная система, иммунная

система, нейроэндокринная система и проявляются нарушения в виде развития мальнутриции, саркопении, снижения метаболического индекса и физической активности. Базисное лечение у пациентов с синдромом старческой астении предполагает использование не только антиаритмических, но и антиангинальных и улучшающих трофику миокарда средств. Это диктуется тем, что наиболее часто причиной возникновения аритмий у лиц пожилого и старческого возраста являются изменения коронарного кровотока и обмена веществ сердечной мышцы. Переносимость же многих антиаритмических препаратов в пожилом и стар-

ческом возрасте существенно ухудшается, при их применении чаще развиваются побочные эффекты и даже интоксикации, а их выведение из организма резко замедляется, такие пациенты наиболее склонны к появлению брадикардии. В связи с вышеизложенным весьма актуальным является тот вопрос, что лечение лиц пожилого и старческого возраста по поводу нарушений ритма и проводимости требует коррекции в плане отличия от более молодых возрастных групп, в том числе в связи с наличием нового клинического синдрома – старческой астении.

Цель исследования – изучить современное состояние проблемы (на основе литературных данных) тактики ведения пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости у людей пожилого и старческого возраста и предложить пути ее совершенствования.

Материал и методы исследования

Изучены литературные данные по поисковым словам – нарушения сердечного ритма и проводимости у лиц пожилого и старческого возраста, старческая астения и нарушения сердечного ритма, антиаритмические средства, заболевания сердца у гериатрических больных за 2010–2013 год в компьютерных базах данных, PubMed, Cardiportal, Vestar.

Результаты исследования и их обсуждение

Медикаментозная терапия направлена на восстановление гемодинамики, купирование болевого синдрома. Важна экстренная госпитализация лиц пожилого и старческого возраста, пациентов с впервые возникшими аритмиями с целью их купирования, уточнения причины возникновения и подбора базисной терапии. При отсутствии признаков обострения ишемической болезни сердца, когда нет острой сердечной и сосудистой недостаточности, синкопальных состояний или других гемодинамических расстройств, а также сочетанных нарушений ритма и проводимости экстренной госпитализации чаще всего не требуется [3, 4].

Все антиаритмические препараты можно условно разделить на препараты 1-го ряда, дающие мощный самостоятельный лечебный эффект, и препараты 2-го ряда, у которых самостоятельное противоаритмическое воздействие минимальное или отсутствует, но они потенцируют эффект препаратов 1-го ряда, т.е. создают благоприятный фон для антиаритмической терапии, в связи с чем их можно назвать фоновыми препаратами.

У лиц старческого возраста значимость фоновых препаратов возрастает, поскольку основные антиаритмические препараты 1-го ряда, как и вообще все лекарственные

средства, применяются в меньших, часто половинных, дозах. Единых методических подходов к дозированию лекарственных средств в гериатрии нет, поэтому следует исходить из особенностей фармакокинетики и фармакодинамики конкретных групп препаратов [4, 5].

Известно, что фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста отличается спецификой, обусловленной морфологическими, функциональными и метаболическими нарушениями, которые возникают в организме при старении, и связанными с этим возрастными особенностями развития и течения болезни. Кроме этих факторов, оказывающих влияние на результаты фармакотерапии, следует учитывать, что в пожилом и старческом возрасте течение болезни может носить атипичный (скрытый, малосимптомный) характер, очень часто у одного больного одновременно имеется несколько заболеваний [2].

Антиаритмические препараты 1-го ряда (к ним относятся 4 группы антиаритмических препаратов по классификации Williams: блокаторы натриевых каналов, бета-адреноблокаторы, препараты, увеличивающие продолжительность потенциала действия и рефрактерность миокарда (блокаторы калиевых каналов), блокаторы кальциевых каналов) снижают практически все функции сердца: автоматизм, проводимость, возбудимость, сократимость [6]. Особенно это выражено у лиц старческого возраста, так как в процессе старения они исходно ухудшаются. У пожилых пациентов чаще, раньше и сильнее могут проявиться синдром слабости синусового узла, блокада проведения импульса различной локализации (наиболее часты атриовентрикулярные и внутрижелудочковые блокады), миокардиальная недостаточность, сначала скрытая, а позднее и явная с признаками недостаточности кровообращения. Всё это требует тщательного подбора дозы антиаритмического препарата, как можно меньшей, но достаточно эффективной [3, 14]. Второе требование – более частый врачебный осмотр, запись ЭКГ, по возможности её многочасовое мониторирование, особенно ночью, а также эхокардиография с целью раннего выявления слабости миокарда. Суточное мониторирование ЭКГ, в свою очередь, дает возможность не только обнаружить нарушение ритма, но и с учетом суточного режима пациента позволяет уточнить непосредственные причины возникновения или прогрессирования, а также оценить эффективность проводимой терапии [7]. Очень ценную информацию даёт лабораторное определение концентрации

в крови применяемого антиаритмического препарата, поскольку различие между терапевтической и токсической концентрацией препарата у пожилого пациента сокращается. При отсутствии в лечебном учреждении лабораторных методик определения концентраций препарата в крови, что весьма актуально для российских больниц, врач должен следить за клиническими признаками токсического или побочного действия, а также просматривать действие препарата на электрокардиограммах.

Возможности добиться противоаритмического эффекта при применении препаратов 1-го ряда в меньших дозах и профилактике их токсического эффекта способствует применение препаратов 2-го ряда, среди которых чаще используют препараты калия, группы рибоксина, нестероидные анаболики, гериатрические комплексы (витамины и микроэлементы) [8, 9, 14]. Важным условием эффективности антиаритмической терапии является нормализация гомеостаза (кислотно-щелочного равновесия, электролитного баланса, лечение сердечной недостаточности, снижение тонуса симпатической нервной системы, общеукрепляющая терапия – поливитамины, ретаболил, препараты калия, магния. Развитие пароксизмальной тахикардии у пожилых людей очень быстро приводит к прогрессированию сердечной недостаточности и смерти [22]. Поэтому после уточнения диагноза по ЭКГ срочно проводится внутривенное введение кордарона (при желудочковых и наджелудочковых) или сердечных гликозидов – дигоксина (при наджелудочковых). В таких случаях следует быть аккуратным и начинать с меньших доз, чем рекомендовано для лиц среднего возраста, и по динамике или увеличивать, или уменьшать дозу, т.к. при применении данных препаратов лица пожилого и старческого возраста чаще склонны к брадикардии, чем лица среднего возраста. При нарушениях проводимости в первую очередь назначают лечение основного заболевания, приведшего к появлению этого осложнения (лечат ревматизм, миокардит, ИБС и др.). Почти все антиаритмические препараты – это сильнодействующие средства, поэтому при лечении аритмии у гериатрических больных нужен систематический и частый контроль за их состоянием.

Возрастные особенности во многом определяют реакцию организма на вводимые антиаритмические препараты. На догоспитальном этапе необходимо учитывать повышенную возможность у пожилых и престарелых больных кардиодепрессивного действия антиаритмических средств, вероятность развития медикаментозной ги-

потензии и других побочных эффектов. На догоспитальном этапе не следует стремиться экстренно купировать аритмии, особенно не относящиеся к опасным. Кроме того, объем медицинской помощи на догоспитальном этапе у лиц старших возрастных групп в значительной мере определяется выраженностью субъективных ощущений пациента. Если пациент плохо переносит аритмии, даже не относящиеся к угрожаемым, это, как правило, служит показанием к проведению антиаритмической терапии [1, 12]. Осуществляя антиаритмическую терапию больным пожилого и старческого возраста, врач каждый раз сталкивается с условиями повышенного риска. С возрастом не только сокращается интервал между эффективной и токсической зоной действия этих лекарственных средств, но и сам организм становится более чувствительным к медикаментозным факторам [4].

Суправентрикулярная экстрасистолия, на которую не принято обращать особого внимания в молодом возрасте, может быть маркером поражения миокарда предсердий у пожилых, особенно у лиц с ишемической болезнью сердца, т.к. за время данного заболевания, а также в связи с возрастом миокард происходит ремоделирование левого предсердия, что и является субстратом для возникновения в дальнейшем суправентрикулярных нарушений ритма, таких как фибрилляция предсердий. Соответственно, они требуют назначения антиаритмических средств 1-го ряда.

В клинической практике нередко встречаются аритмии, которые трудно однозначно отнести к злокачественным, то есть прогностически неблагоприятным, или доброкачественным, так как у лиц старческого возраста бывают периоды доброкачественного состояния и периоды резкого ухудшения с существенным прогрессированием коронарной, цереброваскулярной недостаточности, ухудшением периферической гемодинамики. Это пароксизмальная форма фибрилляции предсердий с тахисистолией, желудочковая экстрасистолия высоких (3–5) градаций по Лауну, пароксизмальная тахикардия, что, в свою очередь, требует назначения антиаритмических препаратов 1-го ряда.

Фибрилляция предсердий является прогностическим фактором смертности у пожилых людей и главным фактором риска развития самых тяжелых осложнений, таких как инсульт, ухудшение сердечной недостаточности, слабоумие, а также наиболее распространенной среди нарушений ритма и проводимости. Распространенность увеличивается с возрастом [19]. К пациентам

старше 65 лет с нарушениями ритма сердца вызовы скорой помощи чаще связаны как раз-таки с этой аритмией. При пароксизме мерцательной аритмии с нормосистолией и стабильной гемодинамикой терапию на догоспитальном этапе проводить не надо, надо больного быстрее госпитализировать. Длительный пароксизм – более 2 дней – требует внутривенного введения дигоксина в дозе 0,25 мг, тогда как для лиц молодого и среднего возраста доза – 0,5 мг. При длительности пароксизма менее 2-х дней, если не удастся сразу восстановить синусовый ритм, больному показана электроимпульсная терапия, а в дальнейшем для лиц пожилого и старческого возраста назначение препаратов 2-го ряда [15, 16, 17].

Показанием для госпитализации при мерцательной аритмии являются впервые зарегистрированное мерцание предсердий, затянувшийся пароксизм, отсутствие эффекта от антиаритмического препарата, а также пароксизм с высокой частотой желудочковых сокращений и развитием осложнений [10].

Целями лечения фибрилляции предсердий у пожилых людей являются предотвращение осложнений, особенно инсульта, и улучшение качества жизни. Предотвращение осложнений опирается в основном на антикоагулянтную терапию. Антикоагулянты рекомендуются пациентам с фибрилляцией предсердий в возрасте 75 лет и выше после оценки риска кровотечения. Новые пероральные антикоагулянты являются перспективными формами лечения, особенно в связи с тем, что имеют более низкий риск внутримозгового кровоизлияния. Тем не менее перед их назначением должны учитываться функция почек (клиренс креатинина оценивается по формуле Кокрофта) и когнитивные функции [15, 16, 17].

В последние годы все большее значение придается исследованию влияния психосоциального стресса на здоровье и сердечно-сосудистую заболеваемость, сделаны первые шаги в изучении влияния накопленного стресса на здоровье и смертность в популяции. В фундаментальной работе A. Steptoe and M. Marmot [13], посвященной взаимодействию психосоциальных факторов и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, подчеркивается значение физиологических маркеров риска в динамике, что отражает реактивность организма на стрессорные факторы в повседневных условиях [13, 18, 21].

В поликлинических условиях осуществляется базисная антиаритмическая терапия, сочетающаяся с лечением основного заболевания, как правило, ишемической

болезни сердца [9]. Известно, что 85 % лиц, имевших в анамнезе опасные для жизни нарушения ритма сердца (фибрилляцию и трепетание желудочков), страдали ИБС. Нарушения сердечного ритма и проводимости у лиц пожилого и старческого возраста с ИБС возникают как результат изменений, происходящих в сердце при старении, также влияет развитие атеросклероза, изменения эндотелия сосудов, что создает дополнительные трудности при лечении таких больных. Как раз у таких больных и следует обратить внимание на лечение основного заболевания – ИБС для избежания повторных приступов нарушения ритма и проводимости [9].

Особое внимание стоит обратить на ведение пациентов с синдромом старческой астении и наличием нарушений сердечного ритма и проводимости. Как уже упоминалось ранее, базисное лечение у лиц с синдромом старческой астении предполагает использование не только антиаритмических, но и антиангинальных и улучшающих трофику миокарда средств. Больные, имеющие синдром старческой астении, могут иметь успех в состоянии и самочувствии при ликвидации некоторых симптомов данного синдрома. Поэтому врачу стоит особое внимание обратить на профилактику таких больных или восстановление их самочувствия при наличии данного синдрома, которое включает в себя контроль приема пищи и регуляцию рациона, физическую активность, профилактику атеросклероза, избегание социальной изоляции, купирование болевого синдрома, выполнение физических упражнений, регулярные медицинские осмотры. Не стоит забывать о том, что таким пациентам следует также подобрать антиаритмическую терапию, препараты как 1 – основного ряда, так и 2-го – вспомогательные. Стоит придерживаться вышеизложенных правил для определённых видов аритмий у лиц пожилого и старческого возраста [11, 20].

Прогноз. Сведения о распространенности и прогностическом значении различных видов потенциально опасных нарушений ритма у лиц пожилого возраста пока еще крайне недостаточны. Имеются результаты недавно проведенного исследования, основной целью которого была оценка структуры аритмий у лиц старческого и пожилого возраста по данным холтеровского мониторинга и их ассоциаций с показателями здоровья и смертности. Из выводов этого исследования автор хочет обратить внимание на следующие:

1) частая желудочковая экстрасистолия (более 10 в час) является значимым

предиктором смертности в краткосрочном прогнозе (3 года). Известно также, что частая ЖЭС ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у перенесших ИМ и больных с сердечной недостаточностью;

2) частая ЖЭС проявила себя как независимый от пола, возраста и общепринятых факторов риска маркер неблагоприятного прогноза;

3) впервые показано, что лица, имеющие 30 ЖЭС в час, достоверно чаще оценивают свое здоровье как плохое и чаще имеют сниженную физическую активность. Тот факт, что более 1/3 из имеющих частую ЖЭС не знали о существовании у них каких-либо аритмий, не исключает влияния аритмии и субклинически протекающих сердечно-сосудистых заболеваний, на фоне которых, возможно, развились аритмии, на нарушение самочувствия;

4) установленная связь частой ЖЭС с высокой вероятностью летального исхода в краткосрочном прогнозе в популяции пожилых людей, значительное число которых имеет очевидную или скрытую сердечную патологию, позволяет рекомендовать более широкое применение ХМ у пожилых для выявления групп риска и последующего углубленного обследования сердечно-сосудистой системы в случае обнаружения данного маркера [13, 18, 21].

Таким образом, подбор терапии для лиц пожилого и старческого возраста с нарушениями ритма и проводимости – крайне сложная задача для врача любой специальности, к которой следует подойти со скрупулезностью и ответственностью, быть аккуратным в подборе доз и антиаритмических препаратов, учитывать все факторы, влияющие как на само заболевание, так и на действие лекарств.

Заключение

Скрытый характер аритмий, применение меньших доз антиаритмических препаратов, акцент на восстановление и поддержание общих сил организма у лиц старческого и пожилого возраста (применение препаратов 2-го ряда), а также тщательная профилактика осложнений различных видов аритмий – все эти особенности крайне важны для ведения гериатрических пациентов с аритмиями. Следует разработать комплексные подходы терапии, исключая полипрагмазию, учитывая наличие большого количества сопутствующих заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста. Прогноз у таких пациентов зависит не только от выбранного лечения, но также и от наличия синдрома старческой астении и успешной ликвидации некоторых

его симптомов, особое место занимает профилактика данного синдрома у гериатрических больных с аритмиями.

Список литературы

1. Бобров А.Е. Депрессия в старческом возрасте: вопросы диагностики и терапии // *Клин. геронтология*. – 2007. – № 8. – С. 50–54.
2. Викторов А.П., Мальцев В.И., Матвеева Е.В., Логвина И.А. Побочные действия лекарств в пожилом и старческом возрасте // *Здоровье Украины*. – 2009. – № 2. – С. 14–21.
3. Воробьев П. Геронтофармакология : больной, врач, лекарство // *Мед. газ*. – 2006. – № 17, 10 марта. – С. 10–11.
4. Газизов Р.М. Основы лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте: лекции для врачей общей практики // *Практическая медицина*. – 2010. – № 2–10. – С. 5.
5. Денисова Т.П., Малинова Л.И. Клиническая геронтология: Избранные лекции. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 256 с.
6. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Шлык С.В., Хамцаева Е.О. Антиаритмические препараты // *Лечащий врач*. – 2006. – № 6. – С. 14.
7. Ена Л.М., Егорова М.С. Особенности холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов пожилого и старческого возраста с кардиоэмболическим инсультом // *Кровообращение и гемостаз*. – 2009. – № 18–2. – С. 219–222.
8. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Геостар-Медиа, 2006. – С. 312–365.
9. Лопатин Ю.М. Пожилой больной со стенокардией. Вопросы, которые мы себе задаем: клинический разбор. – М., 2006. – 24 с.
10. Мартынов А., Верткин А. Кардиологические больные пожилого и старческого возраста // *Международный медицинский журнал*. – 2009. – № 2. – С. 6–10.
11. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С. Избранные лекции по гериатрии. – СПб.: Прайм-Еврознак, 2007. – 778 с.
12. Шангина О.А., Костин В.И. – Диагностика и особенности терапии коморбидной депрессии у лиц пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией: методические рекомендации для врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, геронтологов. – Кемерово, 2006. – 32 с.
13. Школьников М.А., Шубик Ю.В., Шальнова С.А., Школьников В.М., Ваупель Д. Сердечные аритмии у лиц пожилого возраста и их ассоциация с характеристиками здоровья и смертностью // *Вестник аритмологии*. – 2007. – № 49. – С. 5–13.
14. Ярыгина В.Н., Мелентьева А.С. Руководство по геронтологии и гериатрии: Клиническая гериатрия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 419–425.
15. Fumagalli S., Tarantini F., Guarducci L., Pozzi C., Pepe G., Boncinelli L., Valoti P., Baldasseroni S., Masotti G., Marchionni N. Atrial fibrillation is a possible marker of frailty in hospitalized patients: results of the GIFA Study // *Aging Clin Exp Res*. – 2010. – Vol. 22(2). – P. 129–33.
16. Gosch M., Roller R.E., Böhmendorfer B., Benvenuti-Falger U., Iglseider B., Lechleitner M., Sommeregger U., Dovjak P. Management and therapy of atrial fibrillation in geriatric patients // *Gerontol Geriatr*. – 2012. – Vol. 45(1). – P. 55–66.
17. Hanon O., Assayag P., Belmin J., Collet J.P., Emériaux J.P., Fauchier L., Forette F., Friocourt P., Gentric A., Lecercq C., Komajda M., Le Heuzey J.Y. Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people // *Consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology*. – 2013. – Vol. 106(5). – P. 303–323.
18. Muller D., Agrawal R., Arntz H.-R. How Sudden Is Sudden Cardiac Death? // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1146–1150.

19. Myrstad M., Løchen M.L., Graff-Iversen S., Gulsvik A.K., Thelle D.S., Stigum H., Ranhoff A.H. Increased risk of atrial fibrillation among elderly Norwegian men with a history of long-term endurance sport practice // *Scandinavian Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 21. – P. 45ю
20. Polidoro A., Stefanelli F., Ciacciarelli M., Pacelli A., Di Sanzo D., Alessandri C. Frailty in patients affected by atrial fibrillation. // *Arch Gerontol Geriatr*. – 2013. – Vol. 57(3). – P. 325.
21. Sajadieh A., Nielsen O., Rasmussen V. Ventricular arrhythmias and risk of death and acute myocardial infarction in apparently healthy subjects of age in 55 years // *Am J Cardiol*. – 2006. – Vol. 97. – P. 1351–1357.
22. Swedberg K. What should we do about heart failure: challenges for 2009 // *Eur. J. Heart Fail*. – 2009. – Vol. 11(1). – P. 1–2.

References

1. Bobrov A.E. Depressiya v starcheskom vozraste: voprosy diagnostiki i terapii / A. E. Bobrov // *Klin. gerontologija*. 2007. no. 8. pp. 50–54.
2. Viktorov A.P., Mal'cev V.I., Matveeva E.V., Logvina I.A. Pobochnye dejstviya lekarstv v pozhilom i starcheskom vozraste // *Zdorov'e Ukrainy* 2009 no. 2. pp.14–21.
3. Vorob'ev, P. Gerontofarmakologija : bol'noj, vrach, lekarstvo // *Med. gaz*. 2006. no. 17, 10 marta. pp. 10–11.
4. Gazizov R.M. Osnovy lekarstvennoj terapii v pozhilom i starcheskom vozraste: lekcii dlja vrachej obshhej praktiki / R.M.Gazizov // *Prakticheskaja medicina* 2010. no. 2. 10. pp. 5.
5. Denisova T.P., Malinova L.I. Klinicheskaja gerontologija: Izbrannye lekcii. -M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2008 256 p.
6. Dzhannashija P.H., Shevchenko N.M., Shlyk S.V., Hamicaeva E.O. Antiaritmicheskie preparaty // *Zhurnal «Lechashhij vrach»*. 2006. no. 6. pp. 14.
7. Ena L.M., Egorova M.S. Osobennosti holterovskogo monitorirovanija JeKG u pacinetov pozhilogo i starcheskogo vozrasta s kardioembolicheskim insul'tom // *Krovoobrashhenie i gemostaz* 2009 no. 18 2 pp. 219–222.
8. Kukes V.G. Klinicheskaja farmakologija. 3-e izd., ispr. i dop. Moskva: Geostar-Media, 2006. pp. 312–365.
9. Lopatin Ju.M. Pozhilol bol'noj so stenokardiej. Voprosy, kotorye my sebe zadaem: klinicheskij razbor. M., 2006. 24 p.
10. Martynov A., Vertkin A. Kardiologicheskie bol'nye pozhilogo i starcheskogo vozrasta // *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. 2009. no. 2. pp. 6–10.
11. Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Kononov S.S. Izbrannye lekcii po geriatrii. - SPb.: «Prajm-Evroznak», 2007. 778 p.
12. Shangina O.A., Kostin V.I. Diagnostika i osobennosti terapii komorbidnoj depressii u lic pozhilogo vozrasta s serdechno-sosudistoj patologiej : metodicheskie rekomendacii dlja vrachej obshhej praktiki, terapevtov, kardiologov, gerontologov / sost.: Kemerovo, 2006. 32 p.
13. Shkol'nikova M.A., Shubik Ju.V., Shal'nova S.A., Shkol'nikov V.M., Vaupel D. Serdechnye aritmii u lic pozhilogo vozrasta i ih asociacija s harakteristikami zdorov'ja i smertnost'ju // *Vestnik aritmologii*. 2007. no. 49. pp. 5–13.
14. Jarygina V.N., Melent'eva A.S. *Rukovodstvo po gerontologii i geriatrii: Klinicheskaja geriatrija*. M.: GJeOTAR-Media, 2010. pp. 419–425.
15. Fumagalli S., Tarantini F., Guarducci L., Pozzi C., Pepe G., Boncinelli L., Valoti P., Baldasseroni S., Masotti G., Marchionni N. Atrial fibrillation is a possible marker of frailty in hospitalized patients: results of the GIFA Study // *Aging Clin Exp Res*. 2010. Vol. 22(2). pp. 129–33.
16. Gosch M., Roller R.E., Böhmendorfer B., Benvenuti-Falger U., Iglseder B., Lechleitner M., Sommeregger U., Dovjak P. Management and therapy of atrial fibrillation in geriatric patients // *Gerontol Geriatr*. 2012 Vol. 45(1). pp. 55–66.
17. Hanon O., Assayag P., Belmin J., Collet J.P., Eme-riau J.P., Fauchier L., Forette F., Friocourt P., Gentric A., Lecerq C., Komajda M., Le Heuzey J.Y. Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people // *Consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology*. 2013. Vol. 106(5). pp. 303–323.
18. Muller D., Agrawal R., Arntz H.-R. How Sudden Is Sudden Cardiac Death? // *Circulation*. 2006. Vol. 114. pp. 1146–1150.
19. Myrstad M., Løchen M.L., Graff-Iversen S., Gulsvik A.K., Thelle D.S., Stigum H., Ranhoff A.H. Increased risk of atrial fibrillation among elderly Norwegian men with a history of long-term endurance sport practice // *Scandinavian Journal of Medicine*. 2013. Vol. 21. pp. 45.
20. Polidoro A., Stefanelli F., Ciacciarelli M., Pacelli A., Di Sanzo D., Alessandri C. Frailty in patients affected by atrial fibrillation // *Arch Gerontol Geriatr*. 2013. Vol. 57(3). pp. 325.
21. Sajadieh A., Nielsen O., Rasmussen V. Ventricular arrhythmias and risk of death and acute myocardial infarction in apparently healthy subjects of age in 55 years // *Am J Cardiol*. 2006. Vol. 97. pp. 1351–1357.
22. Swedberg K. What should we do about heart failure: challenges for 2009 // *Eur. J. Heart Fail*. 2009. Vol. 11(1). pp. 1–2.

Рецензенты:

Павлова Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород;
Трофимова С.В., д.м.н., профессор, генеральный директор ЗАО «Древо жизни. Клиника предиктивной медицины», г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 10.10.2014.

УДК 591.147.6:577.311.6.: 577.121

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ
БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ****Торнуев Ю.В., Непомнящих Д.Л., Никитюк Д.Б., Лапий Г.А., Молодых О.П.,
Непомнящих Р.Д., Колдышева Е.В., Криницына Ю.М., Балахнин С.М.,
Манвелидзе Р.А., Семенов Д.Е., Чуринов Б.В.***ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии»
СО РАМН, Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru*

Представлен научный обзор по вопросу применения биоимпедансного анализа в диагностических целях и в эксперименте. Показано, что измерение с помощью накожных электродов электрического импеданса позволяет получать информацию, не внося в организм изменений или риска развития осложнений. Биоимпедансные измерения дают возможность оценки широкого спектра морфологических и физиологических показателей. Они основаны на наличии закономерностей, связывающих значения импеданса с параметрами компонентного состава тела и позволяют исследовать динамику и перераспределение жидкости между его регионами в результате действия физических и физиологических нагрузок и в случае патологий. Анализ состава тела по показателям импеданса помогает контролировать состояние липидного, белкового и водного обмена организма. В этой связи он представляет интерес для практической медицины. По показателям электропроводности тканей можно оценить энергетический статус организма спортсмена и прогнозировать его результативность. Метод может легко адаптироваться к условиям эксперимента – расположение отводящих электродов на поверхности тела позволяет оценить параметры конкретного его участка *in vivo*.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ, коэффициент поляризации, посегментный анализ, морфо-функциональные изменения в тканях

DIAGNOSTIC CAPABILITY OF NONINVASIVE BIOIMPEDANCE**Tornuev Y.V., Nepomnyaschikh D.L., Nikityuk D.B., Lapiy G.A., Molodykh O.P.,
Nepomnyaschikh R.D., Koldysheva E.V., Krinitsyna Y.M., Balakhnin S.M.,
Manvelidze R.A., Semenov D.E., Churin B.V.***Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru*

Presents a scientific review on the use of bioimpedance analysis for diagnostic purposes in the experiment. It is shown that the measurement using an electrical impedance of skin electrodes allows to obtain information without making changes in an organism or a risk of complications. Bioimpedance measurements make it possible to assess a wide range of morphological and physiological characteristics. They are based on the existence of laws relating the values of impedance parameters of the component composition of the body and allow us to study the dynamics and fluid shifts between its regions as a result of the physical and physiological stresses in the case of pathologies. Analysis of body composition in terms of impedance helps monitor the status of lipid, protein and water metabolism of the body. In this regard, it is of interest for practical medicine. In terms of the electrical conductivity of tissue can be estimated energy status of an athlete, and to predict its performance. The method can be easily adapted to the conditions of the experiment – the location is remote electrodes on the body surface allows us to estimate the parameters of its specific site *in vivo*.

Keywords: bioimpedance analysis, the polarization factor, segment by segment analysis, morphological and functional changes in tissues

Электроимпедансометрия (или биоимпедансный анализ) широко вошла в биологический эксперимент и медицинскую практику как неинвазивная методика, позволяющая получать информацию, не внося в организм изменений или риска развития осложнений. Метод сравнительно прост в исполнении, недорог и имеет преимущества перед традиционными методами неинвазивного контроля состояния организма. Он дает возможность оценки широкого спектра морфологических и физиологических показателей и основан на закономерностях, связывающих уровень электрического импеданса с параметрами

компонентного состава тела, и заключается, в первую очередь, в оценке количества жидкости, так как именно она определяет активную составляющую импеданса. Кроме того, на основе данных биоимпедансометрии можно рассчитать такие характеристики, как жировая, тощая, клеточная и скелетно-мышечная масса тела [9, 26, 28]. Перечисленные возможности биоимпедансного анализа частично апробированы в клинических условиях для оценки гидратации головного мозга при угрозе отека, травмированных конечностей, грудных желез, десен, мочеочника и мочеиспускательного канала и др. [10, 27, 29, 30]. Конечно,

решение этих задач подразумевает знание и учет взаимосвязей между составом тела и электрофизическими свойствами каждого сегмента как в норме, так и в патологии.

Значения электрического импеданса различных участков тела, как правило, различаются по величине. Поэтому на практике анализируют относительные показатели, например разницу импеданса неповрежденного и поврежденного участка кожи, симметричных участков тела и др.

Диагностическая значимость анализа биоимпеданса тканей связана еще и с информативностью его частотных зависимостей, поэтому иногда оценивают и коэффициент поляризации (K_p), равный отношению импедансов на двух фиксированных частотах, низкой и высокой, например 10 кГц и 1 МГц (диапазон β -дисперсии) [13, 22]. Диапазон β -дисперсии характеризуется резким частотным градиентом, свойственным исключительно живым тканям. По мере снижения активности обменных процессов и развития процессов деструкции крутизна дисперсии и соответственно K_p уменьшается. В ряде случаев используют трехчастотную методику в том же диапазоне [24].

Согласно данным специальной литературы [10, 22, 25], электрический импеданс тканей на сравнительно низких частотах определяется особенностями их структуры, уровнем кровоснабжения и содержанием проводящей жидкости в межклеточных пространствах, «плотностью упаковки» структурных элементов в единице объема. Величина электропроводности на высокой частоте и, соответственно, ее дисперсия в диапазоне частот 10 кГц – 1 МГц – поляризацией фосфолипидов мембран клеток (как правило, диаметром порядка 30 нм) в поле внешнего электрического тока и дипольной поляризацией структурных образований в цитоплазме.

Анализ состава тела по показателям импеданса помогает контролировать состояние липидного, белкового и водного обмена организма. В этой связи он представляет интерес для практической медицины и служит одним из инструментов оценки эффективности лечения больных ожирением [10]. У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями биоимпедансометрия позволяет оценить нарушения водного баланса, перераспределения жидкости в водных секторах организма и обеспечить правильный подбор лекарственных препаратов. У реанимационных больных метод апробирован для мониторинга и планирования инфузионной терапии, а при циррозе печени для прогнозирования риска клинических осложнений.

Методы биоимпедансометрии используются на практике для определения границ термических поражений мягких тканей, которые являются одними из наиболее распространенных форм производственных травм.

Так, например, хорошо известно, что закономерности тканевой реорганизации миокарда, печени и некоторых других внутренних органов при контрастных температурных воздействиях и в некоторых других ситуациях, например при некробиозе части кардиомиоцитов и гепатоцитов, развивающиеся на фоне нарушений кровообращения и лимфотока, носят фазный характер. Исследования поляризационных и электропроводящих свойств мышечной ткани, печени и почек при термических воздействиях также выявили фазность их изменения, что позволило предположить наличие связи между электрофизическими параметрами тканей и морфофункциональными изменениями в них, в частности с тканевым кровообращением, гидратацией тканей и процессами некробиоза. Известно, что электропроводящие и поляризационные свойства тканей претерпевают изменения при гипоксических воздействиях различного генеза. Например, отмечена пропорциональная зависимость между нарастанием кислородного долга и изменениями высоко- и низкочастотного импеданса тканей [22].

Если динамика электрического импеданса тканей на низких частотах во многом определяется изменениями кровотока и лимфотока, то высокочастотная составляющая непосредственно связана с внутриклеточными процессами и активацией метаболизма. В этом плане представляет интерес сопоставление известных данных импедансометрии с результатами исследования структурных изменений при гипоксии и термических воздействиях, предполагая, что результат большинства стрессирующих воздействий на организм будет отражаться в соответствующей динамике электрофизических показателей [7, 8].

В случае воздействия неблагоприятных факторов нарушаются многие корреляционные связи в организме, что может привести к дезадаптации и гибели индивида. Какова цена перестройки, позволяющих сохранить жизнь, каковы механизмы интегрального взаимодействия функциональных систем – все это является весьма актуальной проблемой. Помочь в ее разрешении, по нашему мнению, может комплексное морфофункциональное и электрофизиологическое исследование.

В литературе содержится недостаточно сведений о динамике электропроводящих свойств тканей внутренних органов,

исследованных после экстремальных воздействий на целостный организм, например при гипо- или гипертермии, гипоксии, гипокинезии. Однако в клинической практике в последние годы достаточно широко применяется термотерапия и гипертермия целостного организма для лечения онкологических заболеваний. Как подобное экстремальное воздействие на организм отразится на состоянии тканей других органов, во многом остается неясным.

Своевременное определение границ некротических повреждений и осуществление некроэктомии во многом определяет эффективность лечения и предупреждает развитие осложнений. В работе [15] показано, что временная динамика уровня импеданса сопредельных интактных и симметричных точек у травмированных пациентов была одинаковой, и соотношение их импедансов (Кж) было сравнительно стабильным и находилось в пределах $1 \pm 0,095$ ($p < 0,001$). При этом импеданс пораженного участка ткани был более высок и зависел от степени тяжести термотравмы. Таким образом, по показателям электрического импеданса можно установить граничные значения показателей, определяющих характер обратимости и необратимости процесса. При значениях коэффициента (Кж), равных $2,2 \pm 0,21$ и выше, процессы дегенерации ткани необратимы, ниже этого порога — имели место обратимые дистрофические изменения.

Так называемый «посегментный» анализ электрического импеданса по сравнению с его значениями для всего тела может более точно отразить изменения таких параметров, как состояние гидратации тканей, объем жировой и тощей массы, соотношение объемов клеточной и внеклеточной жидкостей в сегментах тела.

В клинических исследованиях показано, что значения импеданса регионов тела являются чувствительными индикаторами функционального состояния пациентов и дают возможность получать оперативную информацию. На ее основе можно планировать и контролировать процесс реабилитации, осуществлять подбор препаратов для лечения заболеваний, прогнозировать возможность неблагоприятных исходов у больных в критических состояниях, отслеживать развитие отеков, оценивать эффективность физиотерапии и других лечебных воздействий.

При измерениях импеданса тела здорового человека в отведении рука — рука была выявлена его практическая симметричность относительно срединной меридианальной линии тела [22]. Естественная асимметрия

значений активного и реактивного сопротивлений тела здорового человека при измерении по сегментам в области грудной клетки связывается авторами с левосторонним положением сердца. Показатели асимметрии импеданса грудной клетки у больных гипертонической болезнью достоверно отличаются от нормы, что позволило авторам предложить диагностировать гипертоническую болезнь и контролировать процесс реабилитации по динамике активной и реактивной составляющих импеданса при измерении по секторам. Было установлено, что у больных с недостаточностью кровообращения снижение импеданса отражает повышение степени клеточной и внеклеточной гипергидратации, преимущественно на ногах и в меньшей степени на руках и торсе [10, 14]. В последующем другими авторами был проведен анализ изменений электропроводящих свойств так называемых «водных секторов организма» [11] у группы больных с различными формами ишемической болезни сердца. Используемое ими приборно-методическое решение позволило следить за динамикой импеданса (и, соответственно, гидратации) по отдельности в каждой руке, ноге и туловище и установить диапазоны нормальных значений импеданса по регионам тела для лиц с различными показателями индекса массы тела и возрастных групп.

Показатели баланса «водных секторов» у больных были сопоставлены с данными здоровых лиц. В частности, показано, что у больных по мере нарастания «тяжести сердечной недостаточности» вначале имеет место изменение электропроводящих свойств, вызванное увеличением клеточной и внеклеточной гидратации, и в последующем — внеклеточной дегидратации. Оценка состояния водного баланса у больных острым инфарктом миокарда показала, что накопление внеклеточной жидкости и соответствующее изменение импеданса нижних конечностей четко проявляются на 5–7 сутки. Зафиксировано также снижение импеданса торса (в среднем на 17%) и его повышение на руках. Авторы приходят к выводу о диагностической ценности метода электроимпедансометрии и эффективности его использования для определения степени недостаточности кровообращения.

Попытка оценить изменения с возрастом полного электрического импеданса рук здорового человека (на частотах в 10 кГц и 1 мГц) впервые осуществлена в 80-е годы прошлого века [22], когда была выявлена тенденция к его снижению в среднем на 15% за 10 лет наблюдения за одними и теми же пациентами. Однако какие про-

цессы в приводят к изменению импеданса, в те времена не было выяснено.

Впоследствии [24] были проведены более подробные исследования показателей импеданса участков тела здоровых испытуемых в онтогенезе на частотах 5 и 500 кГц. Одну пару электродов накладывали на границе нижней и средней трети голени левой ноги, вторую – на нижней и средней трети предплечья правой руки. На основании проведенных экспериментов авторы установили, что за первые 20 лет онтогенеза уменьшение уровня низкочастотного импеданса приблизительно соответствовало последующему снижению за 30 лет. Указанные тенденции более четко проявляются при анализе вторичных показателей, например, коэффициента поляризации Кп – за это время он снизился почти на 40 %.

Цикл исследования динамики поляризационных и электропроводящих свойств ряда внутренних органов животных в онтогенезе, в частности надпочечника, проведенный нами в последние годы [6, 17, 19, 21], во многом способствовал установлению связи между структурными изменениями в тканях и их поляризационными свойствами. Можно утверждать, что естественный процесс изменения импеданса тела с возрастом замедляется, свидетельствуя об ослаблении поляризационных процессов на мембранах клеток. Параллельный рост импеданса току высокой частоты связан с тем, что решающую роль в его формировании играет «электролитная компонента» тканей, их «гидратационная» насыщенность, как межклеточная, так и внутриклеточная. По характеру динамики импеданса авторы делают вывод, с одной стороны, об уменьшении в процессе онтогенеза функциональных возможностей клеточных мембран, а с другой – об изменении гидратации тканей. При этом процессы количественно-качественного «ухудшения» состояния мембран клеток обгоняют процессы обезвоживания тканей в онтогенезе [7, 24].

Анализ динамики электрического импеданса кожи кисти рук во время хирургических операций позволил установить, что наибольшую практическую значимость имеет также показатель Кп. Установлено, что его количественные значения изменяются под действием общих анестетиков и факторов операционного стресса. Регистрируемые на этапах оперативного вмешательства значения Кп в «диапазоне безопасности для пациента» от 2,0 до 3,9 свидетельствовали об адекватности общей анестезии у больного. Выход значений Кп за пределы «диапазона безопасности» свидетельствовал не только о неадекватности

анестезии, но и о возможности опасных для больного нарушениях жизненно важных функций организма [5, 15]. Информативность показателя Кп для оценки адекватности наркоза, по мнению авторов [4, 15], более высока по сравнению с таковой при регистрации традиционных критериев (АД, ЧСС), так как изменения Кп, как правило, предшествуют во времени гемодинамическим сдвигам. Отклонения уровня Кп во время операции коррелируют ($K = +0,85$) с изменениями уровней классического биохимического маркера стресса. Простота регистрации Кп, неинвазивность и высокая оперативность регистрации информации позволяют авторам рекомендовать показатель Кп в качестве нового критерия оценки адекватности общей анестезии.

Импедансометрия секрета и тканей молочной железы (на частотах 2 и 200 кГц) была осуществлена для диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей, характера воспалительных процессов [15, 20, 23], когда была показана возможность выявлять развитие воспаления в железе еще до появления явных клинических признаков заболевания и осуществлять дифференциацию новообразований по показателям электрического импеданса. Впоследствии, другими авторами [13, 25] на основании оценки импеданса эпидермиса и подлежащих структур проведено доклиническое исследование нарушений оттока лимфы от верхних конечностей у больных с сосудистой патологией, позиционным синдромом, а также с различными заболеваниями молочной железы. Подтверждена возможность по показателям электрического импеданса выявлять доклинические нарушения оттока лимфы при наличии воспалительных процессов или возникновении злокачественных новообразований молочной железы.

В работе [1, 12] представлены результаты исследования электрического импеданса секторов организма на этапах лечения острого панкреатита. Авторами показано, что развитие его клинической картины всегда сопровождается динамикой импеданса. Наибольшие его изменения, как на низкой, так и на высокой частотах имеют место у больных острым деструктивным инфицированным панкреонекрозом и обусловлены нарушениями водно-электролитного баланса организма, структурными изменениями как вне, так и внутри клеток. Восполнение объема циркулирующей в секторах крови в процессе лечения, нормализуя содержание общей воды в организме, приводит к увеличению интерстициального пространства за счет капиллярной утечки, и сопровождается приближением показателей импеданса к норме.

Авторы работ [2, 5, 17], используя известный факт, что электрическое сопротивление неповрежденной кожи и зоны повреждения (рана, кровоподтек) достоверно различаются, показали, что эти различия в принципе не зависят от пола и возраста обследуемых лиц и могут применяться в практике судебной медицины. Авторы установили, что разница электрических сопротивлений участков здоровой и поврежденной тканей изменяется во времени по степенному закону, что позволяет использовать их в качестве критериев давности нанесения травмы. Исходя из того обстоятельства, что способность тканей к поляризации (дисперсия импеданса) в течение некоторого времени сохраняется и после гибели индивидуума, неинвазивная электроимпедансометрия с поверхности тела позволяет провести оценку степени повреждения клеток в зависимости от времени наступления смерти [2, 3, 5]. Однако мы полагаем, что в ряде случаев динамика электрического импеданса тканей трупов может определяться изменениями их структуры в результате возможного прижизненного воздействия этанола за счет частичного склерозирования стенок сосудов, нарушения электролитного обмена и др. [2, 9]. Вследствие этого наблюдается изменение импеданса не только на низких частотах, но и рост импеданса тканей всех органов на высокой частоте [17]. Следовательно, исходные (предсмертные) значения показателей импеданса у этих животных уже существенно отличаются от нормы, что должно учитываться при определении срока наступления смерти.

Проведенное нами [17] сравнение данных электроимпедансометрии тканей трупов с таковыми для животных, подвергавшихся при жизни воздействию алкогольной нагрузки, свидетельствует о том, что тенденция к снижению K_p в течение первых суток после гибели животного и в этом случае сохраняется. Низкие значения K_p свидетельствуют о более раннем развитии необратимых изменений в тканях внутренних органов.

Отсутствие инерционности и безопасность биоимпедансометрии позволяют использовать ее в качестве средства мониторинга у самых тяжелых больных, в том числе и в медицине критических состояний. В середине прошлого столетия показатели электрического импеданса использовались главным образом для оценки общей, вне- и внутриклеточной гидратации организма. В настоящее время появилась возможность одновременного контроля всех регионов тела, а также комплексной оценки состояния липидного, белкового и энергетического обмена, состояния клеточных мембран [10, 26].

Биоимпедансный анализ в настоящее время апробирован при оценке индивидуальной адаптации организма к внешним воздействиям, например, к силовым нагрузкам, изменениям режимов труда и отдыха, трансмеридианальным перемещениям и др. Показатели электрического импеданса участков тела можно использовать и для выявления специфики физической подготовки спортсмена. Так, установлено, что для основной массы спортивных специализаций информативными являются параметры импеданса всех регионов тела. Однако у футболистов и бегунов основной вклад следует ожидать со стороны показателей электрического импеданса ног, а у стрелков из лука – рук и туловища [10].

Приведенные авторами [10, 15, 22] результаты позволяют утверждать, что показатели электрического импеданса и его изменения под воздействием нагрузок, являясь интегральной характеристикой всего комплекса перестроек в тканях, достаточно полно отражают различия физиологической реакции на дозированную нагрузку у лиц с разной степенью и характером тренированности. Поведение электрических и физиологических показателей при физических нагрузках подтверждает известный факт увеличения интенсивности восстановительных процессов с повышением уровня тренированности организма. При этом повышение эффективности работы и восстановительного периода оказывается выше у спортсменов, занимающихся видами спорта, связанными с тренировкой выносливости, чем в игровых видах спорта. Стабилизация импеданса и K_p после стрессовой нагрузки наступала быстрее у лиц с показателями латеральной организации головного мозга, близкими к оптимальной для того или иного вида спорта. Пребывание спортсмена в состоянии длительного стресса, вызванного спортивной нагрузкой, к которой организм физиологически и психологически не приспособлен, по мнению авторов, может привести к напряжению и даже перенапряжению его функциональных систем.

Можно полагать, что при адаптации спортсмена к новым, непривычным для него условиям спортивной деятельности происходят морфофункциональные изменения в тканях, во многом определяемые состоянием латеральной организации (асимметрии) головного мозга.

Положительная корреляционная связь между показателем K_p и характеристикой самочувствия спортсмена [22] позволяет предположить наличие и функциональной связи между ними. Показано, что ответ организма на действие любых внешних и вну-

тренних факторов, в том числе и физических нагрузок, проявляется в изменении активного и реактивного сопротивлений участков тела, например голени, и происходит параллельно, однако рост реактивной составляющей импеданса превышает изменение активной по крайней мере в три раза. Этот факт авторы объясняют изменениями не только геометрии икроножных мышц, но и структуры мышечных волокон при их сокращении, изменениями электропроводящих свойств мембран клеток и внутриклеточного содержимого [6, 18, 28].

Эксперименты [22] показали, что спортсмены с более высокими значениями K_p (как правило, выше 3,2) получали сравнительно высокие спортивные результаты при прочих равных условиях соревнований или тренировок. По мнению авторов, малые значения K_p (ниже 3,2) свидетельствуют о невысоких энергетических возможностях спортсмена и риске перенапряжения систем организма во время соревнований.

То есть по показателям электропроводности тканей можно оценить энергетический статус организма спортсмена и прогнозировать его результативность [10, 22]. Состояние стресса, испытываемое спортсменом, например, перед ответственными соревнованиями, сопровождалось нестабильностью коэффициента асимметрии импеданса и даже его инверсией. Наибольшая устойчивость показателей наблюдалась у лиц, адаптированных к тому или иному виду спорта.

Таким образом, анализ электрического импеданса тела позволяет исследовать динамику его компонентного состава и перераспределение жидкости между его регионами в результате действия физических и физиологических нагрузок. Нарушения нормального течения физиологических процессов, структурные изменения в тканях, проявляющиеся при патологии висцеральных органов и дисбалансе нервных и гуморальных влияний, могут быть зарегистрированы на поверхности кожи в виде изменений ее электрического импеданса при измерении с помощью накладных электродов. Метод может быть легко адаптирован к условиям конкретного эксперимента – расположение отводящих электродов на поверхности тела позволяет оценить параметры конкретного его участка. То есть с помощью одного и того же приборного устройства возможно оценивать уровень гидратации тканей, состояния клеток и других характеристик органов и сегментов тела *in vivo*. Методики расчетов в каждом случае оказываются сходными, так как в их основе лежит оценка одних и тех же физических величин: активной и реактивной составляющих импеданса [10, 16, 26].

Список литературы

1. Булатов Р.Д. Применение интегральной двухчастотной импедансометрии в клиническом мониторинге у больных деструктивным панкреатитом // *Анестезиология и реаниматология*. – 2012. – № 3. – С. 59–62.
2. Витер В.И., Ковалева М.С., Халиков А.А. Зависимость импедансометрических показателей от индивидуальных характеристик труп в аспекте адаптивного подхода к их учету // *Проблемы экспертизы в медицине*. – 2006. – № 4. – С. 13–17.
3. Витер В.И., Онянов А.М. Импедансометрическая диагностика времени смерти на поздних сроках постмортального периода // *Морфологические ведомости. Международный морфологический журнал*. – Москва-Берлин, 2008. – № 1. – С. 162–165.
4. Гилевич А.В. Кожная электроимпедансометрия в оценке адекватности общей анестезии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1996. – 18 с.
5. Ковалева М.С., Халиков А.А., Вавилин А.Ю. Определение давности образования кровоподтеков методом импедансометрии // *Проблемы экспертизы в медицине*. – 2006. – № 3. – С. 15–19.
6. Колдышева Е.В. Морфологическая характеристика коры надпочечников крыс OXYs в онтогенезе // *Бюллетень СО РАМН*. – 2008. – № 6. – С. 131–138.
7. Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М., Колдышева Е.Л., Молодых О.П. Надпочечники. Ультроструктурная реорганизация при экстремальных воздействиях и старении. – М., 2009. – 336 с.
8. Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М., Молодых О.П., Клиникова М.Г. Гибель, элиминация и регенерация кардиомиоцитов мышеч после гипертермии // *Бюл. экспер. биол.* – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 228–231.
9. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. – М., 2006. – 248 с.
10. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. – М., 2009. – 392 с.
11. Павлович А.А., Озерова М.С., Панина М.А., Кислая С.Н., Дворников В.Е., Иванов Г.Г. Анализ нарушений баланса водных секторов организма при остром инфаркте миокарда методом биоимпедансометрии // *Вестник РУДН, серия «Медицина»*. – 2008. – № 1. – С. 51–59.
12. Свиридов С.В., Николаев Д.В., Гафоров Д.А. Исследование водных секторов у хирургических больных острым панкреатитом методом биоимпедансометрии // *Российский медицинский журнал*. – 2010. – № 3. – С. 23–27.
13. Томилина Ю.А. Доклиническая биоимпедансная диагностика нарушений оттока лимфы от верхних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 31 с.
14. Торнуев Ю.В. Диагностическое значение электродермальной активности при гипертонической болезни: методические рекомендации. – Новосибирск, 1997. – 23 с.
15. Торнуев Ю.В. Патологическое исследование электродермальной активности при хронических общепатологических состояниях: дис. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 1996. – 54 с.
16. Торнуев Ю.В., Колдышева Е.В. Возрастные изменения электропроводности надпочечников крыс OXYs // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2008. – № 6. – С. 27–30.
17. Торнуев Ю.В., Колдышева Е.В., Глухов Б.М., Кулешов В.М., Исаенко В.Н., Семенов Д.Е., Чуринов Б.В. Полярризационные свойства и электропроводность тканей мышеч СВА при алкогольной интоксикации в раннем постмортальном периоде // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 10. – С. 580–583.
18. Торнуев Ю.В., Колдышева Е.В., Лапий Г.А., Балахнин С.М., Бушманова Г.М., Преображенская В.К. Электроимпедансометрия в гистологической технологии // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 6. – С. 1164–1167.
19. Торнуев Ю.В., Колдышева Е.В., Балахнин С.М., Глухов Б.М., Жук А.Г., Исаенко В.И., Сенчукова С.Р. Возрастная инверсия показателей электрического импеданса

надпочечников при генетически детерминированных нарушениях метаболизма // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – С. 203–206.

20. Торнуйев Ю.В., Колдышева Е.В., Балахнин С.М., Клиникова М.Г. Электрофизиологическое и морфометрическое исследование надпочечников при генетически детерминированных нарушениях метаболизма // Сибирский научный вестник. – 2012. – № 16. – С. 71–74.

21. Торнуйев Ю.В., Колдышева Е.В., Лапий Г.А., Молодых О.П., Балахнин С.М., Бушманова Г.М., Семенов Д.Е., Преображенская В.К. Биоимпедансометрия в диагностике воспалительного процесса молочной железы // Бюлл. экпер. биол. – 2013. – Т. 156, № 9. – С. 359–361.

22. Торнуйев Ю.В., Непомнящих Л.М., Колдышева Е.В. Воздействие низкохолединовой диеты и этанола на электропроводящие свойства тканей мышечной СВА // Бюлл. экпер. биол. – 2005. – Т. 140, № 11. – С. 515–518.

23. Торнуйев Ю.В., Хачатрян А.П., Хачатрян Р.Г. Электрический импеданс биотканей. – М., 1990. – 155 с.

24. Хачатрян А.П., Хачатрян Р.Г., Торнуйев Ю.В., Арутюнян А.П. Лактационный мастит. – Новосибирск, 1991. – 142 с.

25. Шарпан О.Б., Ярошенко В.Т. Варианты импедансометрии при изучении возрастной физиологии // Научные вести НТГУ «КПИ». – 2009. – № 1. – С. 26–29.

26. Ярема И.В., Аюкян И.Г., Меркулов И.А., Томила Ю.А. Объективизация оценки отека мягких тканей оперированной конечности методом биоимпедансного анализа // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2005. – № 1. – С. 91.

27. Heymsfield S.B., Lohman T.G., Wang Z., Going S.B. Human body composition. Champaign Human Kinetics. – 2005. – 533 p.

28. Ishikawa M., Hirose H., Sasaki E. et al. Evaluation of myocardial viability during simple cold storage with the use of electrical properties in broad frequencies // J. Heart Lung Transplant. – 1996. – Vol. 15, № 10. – P. 1005–1011.

29. Janssen I., Heymsfield S.B., Baumgartner R.N., Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis // J. Appl. Physiol. – 2000. – Vol. 89, № 2. – P. 465–471.

30. Johnson M.S., Nagy T.R. Animal body composition methods // Human body composition, 2nd ed. (Eds. S.B. Heymsfield, T.G. Lohman, Z. Wang, S.B. Going). Champaign, IL: Human Kinetics, 2005. – P. 141–150.

References

1. Bulatov R.L. *Anesteziologya i reanimatologiya – Anesthesiology and Resuscitation*, 2012, no. 3, pp. 59–62.

2. Viter V.I., Kovaleva M.S., Halikov A.A. *Problemy ekspertizy v meditsine – Expertise problems in medicine*, 2006, no. 4, pp. 13–17.

3. Viter V.I., Onyanov A.M. *Morfologicheskie vedomosti. Mezhdunarodnyy morfologicheskyy zhurnal – Morphological statements. International Journal of Morphology*, Moscow-Berlin, 2008, no. 1, pp. 162–165.

4. Gilevich A.V. *Kozhnaya elektroimpedansometriya v otsenke adekvatnosti obschey anestezii: Avtoref. diss. kand. nauk – Skin elektroimpedansometriya to assess the adequacy of general anesthesia: Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences*, Novosibirsk, 1996, 18 p.

5. Kovaleva M.S., Khalikov A.A., Vavilin A.Yu. *Problemy ekspertizy v meditsine – Expertise problems in medicine*, 2006, no. 3, pp. 15–19.

6. Koldysheva E.V. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of experimental biology and medicine*, 2008, no. 6, pp. 131–138.

7. Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Koldysheva E.V., Molodykh O.P. *Nadpochechniki. Ultrastrukturnaya reorganizatsiya pri ekstrimalnykh vozdeystviyakh i starenii – Adrenal glands. Ultrastructural reorganization under extreme impacts and during ageing*, Moscow, 2009, 336 p.

8. Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Molodykh O.P., Klinnikova M.G. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of experimental biology and medicine*, 2000, vol. 130, no. 8, pp. 228–231.

9. Martirosov E.G., Nikolaev D.V., Rudnev S.G. *Tehnologii i metody opredeleniya sostava tela cheloveka – The technologies and methods for determining the composition of the human body*, Moscow, 2006, 248 p.

10. Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. *Bioimpedansniy analiz sostava tela cheloveka –*

Bioimpedance analysis of the composition of the human body, Moscow, 2009, 392 p.

11. Pavlovich A.A., Ozerova M.C., Panina M.A., Kislaya C.N., Dvornikov B.E., Ivanov G.G. *Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina» – Herald RUDN, Series «Medicine»*, 2008, no. 1, pp. 51–59.

12. Sviridov S.V., Nikolaev D.V., Gafarov D.A. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 2010, no. 3, pp. 23–27.

13. Tomilina Ju. A. *Doklinicheskaya bioimpedansnaya diagnostika ottoka limfy ot verkhnikh konechnostey: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk – Bioimpedance preclinical diagnosis of disorders of lymph drainage from the upper extremities: Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences*, Moscow, 2005, 31 p.

14. Tornuev Yu.V. *Diagnosticheskoe znachenie elektrodermalnoy aktivnosti pri gipertonicheskoy bolezni. Metodicheskoe rekomendatsii – Diagnostic value of electrodermal activity in hypertension. Guidelines*, Novosibirsk, 1997, 23 p.

15. Tornuev Yu.V. *Patofiziologicheskoe issledovanie elektrodermalnoy aktivnosti pri khronicheskikh obshepatologicheskikh protsessakh: Diss. ... dokt. biol. nauk – Pathophysiological study of electrodermal activity in chronic general pathological states: Diss. ... doctor. biol. sciences*, Novosibirsk, 1996, 54 p.

16. Tornuev Yu.V., Koldysheva E.V. *Byulleten SO RAMN – Bulletin SD RAMS*, 2008, no. 6, pp. 27–30.

17. Tornuev Yu.V., Koldysheva E.V., Glukhov B.M. et al. *Fundamentalnye issledovaniya – Fundamental research*, 2013, no. 10, pp. 580–583.

18. Tornuev Yu.V., Koldysheva E.V., Lapii G.A. et al. *Fundamentalnye issledovaniya – Fundamental research*, 2013, no. 5, pp. 203–206.

19. Tornuev Yu.V., Koldysheva E.V., Balakhnin S.M. et al. *Fundamentalnye issledovaniya – Fundamental research*, 2012, no. 6, pp. 1164–1167.

20. Tornuev Yu.V., Koldysheva E.V., Balakhnin S.M., Klinnikova M.G. *Sibirskiy nauchnyi vestnik – Siberian Scientific Herald*, 2012, no. 16, pp. 71–74.

21. Tornuev Yu.V., Koldysheva E.V., Lapii G.A. et al. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of experimental biology and medicine*, 2013, vol. 156, no. 9, pp. 359–361.

22. Tornuev Yu.V., Nepomnyashchikh L.M., Koldysheva E.V. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of experimental biology and medicine*, 2005, vol. 140, no. 11, pp. 515–518.

23. Tornuev Yu.V., Hachatryan A.P., Hachatryan R.G. *Elektricheskiy impedans biotkaney – The electrical impedance of tissues*, Moscow, 1990, 155 p.

24. Hachatryan A.P., Hachatryan R.G., Tornuev Yu.V., Arutyunyan A.P. *Laktatsionny mastit – Lactational mastitis*, Novosibirsk, 1991, 142 p.

25. Sharpan O.B., Yaroshenko B.T. *Nauchnye vesti NTGU «KPI» – Scientific conduct NTGU «KPI»*, 2009, no. 1, pp. 26–29.

26. Yarema I.V., Bobrinskaya I.G., Akopyan I.G., Merkulov I.A., Tomilina Ju. A. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya – Palliative medicine and rehabilitation*, 2005, no. 1, pp. 91.

27. Heymsfield S.B., Lohman T.G., Wang Z., Going S.B. *Human body composition Champaign Human Kinetics*, 2005, 533 p.

28. Ishikawa M., Hirose H., Sasaki E. et al. *J. Heart Lung Transplant.*, 1996, vol. 15, no. 10, pp. 1005–1011.

29. Janssen I., Heymsfield S.B., Baumgartner R.N., Ross R. *J. Appl. Physiol.*, 2000, vol. 89, no. 2, pp. 465–471.

30. Johnson M.S., Nagy T.R. *Human body composition, 2nd ed. (Eds. S.B. Heymsfield, T.G. Lohman, Z. Wang, S.B. Going)*, Champaign, IL: Human Kinetics, 2005, pp. 141–150.

Рецензенты:

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией медицинской биотехнологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт биохимии» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск;

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией эндокринологии, ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 02.10.2014.

(<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.

- Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
 - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
 - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
 - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

- Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (**см. далее раздел «Правила транслитерации»**)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	З	Z	П	P	Ч	CH
Б	B	И	I	Р	R	Ш	SH
В	V	Й	Y	С	S	Щ	SCH
Г	G	К	K	Т	T	Ъ, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KN	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

- В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

- Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

- Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

- Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.

10. Обязательное указание места работы всех авторов. (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- Через «личный портфель» автора
- По электронной почте edition@rae.ru

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ» автора публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию 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 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 (подписью 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 ФАКТОРАМИ¹Шварц Ю.Г., ¹Артанова Е.Л., ¹Салеева Е.В., ¹Соколов И.М.

¹ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS¹Shvarts Y.G., ¹Artanova E.L., ¹Saleeva E.V., ¹Sokolov I.M.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of heart insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]...

Список литературы

1....

References

1...

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

**Единый формат оформления приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на русском языке)**

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион. конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 2005/2007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.asp?nomers=366> (дата обращения: 17.04.07).

<http://www.nlr.ru/index.html> (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121.html> (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: <http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm> (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и 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.

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 uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k 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)

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. Исключение 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:

Taganrogsckij Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по

объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, 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=hdac5rtrkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(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.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «O nye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'no 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 vrozozhdeniyu: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011).

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и приставной 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
ВИНИТИ 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**;

5700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте **без использования сервиса Личного портфеля**;

6700 руб. – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию;

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 3100 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 – **6700 руб.** при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

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 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. Николяямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:

1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по e-mail: edition@rae.ru.

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

Для физических лиц – 1150 рублей

Для юридических лиц – 1850 рублей

Для иностранных ученых – 1850 рублей

ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	Сч. №	40702810956000004029
	БИК	046311649
	к/с	30101810500000000649
Банк получателя Отделение № 8622 Сбербанк России, г. Саратов		

НАЗНАЧЕНИЕ ПЛАТЕЖА: «ИЗДАТЕЛЬСКИЕ УСЛУГИ. БЕЗ НДС. ФИО»

Особое внимание обратите на точность почтового адреса с индексом, по которому вы хотите получать издания. На все вопросы, связанные с подпиской, Вам ответят по телефону: 8 (8452)-47-76-77.

По запросу (факс 8 (8452)-47-76-77, E-mail: stukova@rae.ru) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.