

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 10 2014
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 8
Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
(двухлетний)
РИНЦ – 0,439

Журнал включен
в Перечень ВАК ведущих
рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

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

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

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

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

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

Подписано в печать 24.11.2014

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

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

Усл. печ. л. 28,75.
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 Казимилова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Максимов В.Ю. (Саратов)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Пятакович Ф.А. (Белгород)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.б.н., профессор Сентябрев Н.Н. (Волгоград)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)
д.м.н., профессор Чалык Ю.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Шейх-Заде Ю.Р. (Краснодар)
д.м.н., профессор Щуковский В.В. (Саратов)
д.м.н., Ярославцев А.С. (Астрахань)

Педагогические науки

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

Химические науки

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

Иностранные члены редакционной коллегии

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

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

Технические науки

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

Геолого-минералогические науки

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

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

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

Физико-математические науки

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

Экономические науки

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

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 10 2014
Part 8
Scientific journal

The journal is based in 2003

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

EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Senior Director and Publisher

Bizenkova M.N.

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

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

Pedagogical sciences

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

Chemical sciences

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

Foreign members of an editorial board

Asgarov S. (Azerbaijan)
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)

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)

THE PUBLISHING HOUSE

«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ <i>Агаркова Т.А., Кублинский К.С., Наследникова И.О., Евтушенко И.Д., Агаркова Л.А., Новицкий В.В.</i>	1445
ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА НА СТРУКТУРНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ <i>Альфонсова Е.В., Кузник Б.И.</i>	1451
ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРИТА НА ФОНЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ <i>Бибеева Л.В., Цебоева А.А., Оганесян Д.Х., Ислаев А.А., Глеужев М.Х., Джигкаева Я.И., Маликиев И.Е., Кокаев Р.И.</i>	1456
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЗДНЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ <i>Бичун Е.А., Чухловина М.Л., Заславский Д.В., Егорова Ю.С., Пархоменко С.И.</i>	1461
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НУКЛЕОЛЯРНОГО АППАРАТА И БЕЛКА НУКЛЕОФОЗМИНА (B23) ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ И МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПОЧКИ <i>Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Долгатов Ю.А., Самарцев Н.С., Лапотаев В.А., Попов В.А.</i>	1467
К ВОПРОСУ О МАРКЕРАХ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ <i>Борисов В.И., Копытова Т.В., Мудрова Л.А., Чижиков Д.А.</i>	1473
КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИОРГАННОГО КРОВОТОКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫМИ ВОЛНАМИ НА ЧАСТОТАХ ОКСИДА АЗОТА <i>Бугаева И.О., Куртукова М.О.</i>	1478
СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ЦЕНТРЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ <i>Гацура О.А., Зимина Э.В., Кочубей А.В., Конаныхина А.К., Наваркин М.В.</i>	1482
ИЗМЕНЕНИЯ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ МОНОАМИНОКСИДАЗ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА <i>Деев Р.В., Телешева И.Б., Сеницкий А.И., Аглетдинов Э.Ф., Нургалиева Е.А.</i>	1485
ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АКТИВНОЙ АКРОМЕГАЛИЕЙ <i>Дудина М.А., Догадин С.А., Савченко А.А.</i>	1490
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОСТРОМ АБДОМИНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ <i>Емельянов С.З., Морозов В.В., Шевела А.И., Капсаргин Ф.П.</i>	1494
АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОВЕДЕНИЯ МОДЕЛИ МЕТАЛЛОКЕРАМИЧЕСКОГО МОСТОВИДНОГО ПРОТЕЗА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ <i>Жулев Е.Н., Демин Д.Н., Еришов П.Э.</i>	1497

ВНЕЗАПНЫЕ АРИТМИИ КАК ФАКТОР РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ <i>Клестер Е.Б., Бессонова А.С., Тимофеев А.В., Иванов О.А.</i>	1502
ИЗМЕНЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С НЕВРАЛГИЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА ПОД ДЕЙСТВИЕМ БЛОКАДЫ СЕГМЕНТАРНЫХ ОСТЕОРЕЦЕПТОРОВ <i>Корнилова Л.Е., Соков Е.Л., Артюков О.П., Нурмагомедова М.С.</i>	1506
ПЯТЬ ПАРАМЕТРОВ ФЕРМЕНТА ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В СЫВОРОТКАХ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ <i>Коханов А.В., Ямпольская И.С., Бисалиева Р.А., Мамиев О.Б., Мяснянкин А.А.</i>	1509
ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МУТАГЕННОГО И КАНЦЕРОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ДЫМОВЫХ ВЫБРОСОВ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ УНИЧТОЖЕНИИ БИОМЕДИЦИНСКИХ ОТХОДОВ <i>Кривошеева Л.В., Хитрово И.А., Оглоблина А.М., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Иванов А.А., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г.</i>	1514
ВЛИЯНИЕ ВИТРАКТОМИИ НА ОЦЕНКУ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИРЕТИНАЛЬНЫМ ФИБРОЗОМ <i>Мальшев А.В., Порханов В.А., Карпетов Г.Ю.</i>	1524
СОВРЕМЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА <i>Мельников В.Л., Рыбалкин С.Б., Митрофанова Н.Н., Агейкин А.В.</i>	1528
ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ФТИЗИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ <i>Мордовкина М.А., Юдин С.А.</i>	1532
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ ПОДРОСТКОВ 16–17 ЛЕТ С НАРУШЕНИЯМИ ОСАНКИ ПО ДАННЫМ СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ <i>Нежкина Н.Н., Кирпичев И.В., Чистякова Ю.В., Исаева О.В.</i>	1536
ПАРАМЕТРЫ ЭРГОСПИРОМЕТРИИ ПРИ БРОНХОСПАЗМЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ, ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ С ФРАКЦИЕЙ NO В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ У ЛЫЖНИКОВ И БИАТЛОНИСТОВ <i>Никитина Л.Ю., Петровский Ф.И., Соодаева С.К.</i>	1540
СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА И ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖИВОТНЫХ С ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА <i>Сабирова Р.А., Кульманова М.У., Ганиев А.К., Икрамов У.И., Сайдалиходжаева О.З.</i>	1546
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ <i>Садчиков Д.В., Зеулина Е.Е.</i>	1551
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ КУЛЬТИВИРУЕМЫМИ И НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫМИ БАКТЕРИЯМИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA НА ФОНЕ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ <i>Сахаров С.П., Козлов Л.Б.</i>	1556

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ НАБОРОВ РЕАГЕНТОВ «ТЕСТ-SRY» И «ТЕСТ-RHD» ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОЛА И РЕЗУС-ФАКТОРА ПЛОДА <i>Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Жмырко Е.В., Скороходов Л.С., Беляков А.В., Виктор Д.А.</i>	1566
ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРОВ ЗДОРОВЬЯ <i>Трубников В.А., Бегун Д.Н., Борщук Е.Л.</i>	1572
ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ И КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА <i>Уразманов А.Р., Валеев Р.И., Радченко О.Р.</i>	1577
МЕХАНИЗМЫ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ОСЛОЖНЕННОЙ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, У ПОСТРАДАВШИХ В ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ В АНАМНЕЗЕ <i>Фирсов С.А., Матвеев Р.П.</i>	1582
СОСТОЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ <i>Халимов Ю.Ш., Рубцов Ю.Е., Язенок А.В., Гайдук С.В., Гусев Р.В.</i>	1587
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL-6 ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Шамонина Т.Н., Радаева О.А., Новикова Л.В., Трофимов В.А.</i>	1591
СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТЕТИЧЕСКОЙ ПЛОСКОСТИ ПО БОКОВЫМ ТЕЛЕРЕНТГЕНОГРАММАМ <i>Шемонаев В.И., Пчелин И.Ю., Буянов Е.А., Шарановская О.В.</i>	1595
ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И МЕТОДИКА ОЦЕНИВАНИЯ УСПЕШНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ В ОБЛАСТИ ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ <i>Шеховцов С.Ю., Бессарабов В.И., Полторацкий А.Н., Бочарова К.А., Герасименко А.В.</i>	1600
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОБУЧАЮЩИХ ВИДЕОФРАГМЕНТОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КОГНИТИВНОЙ МОТИВИРОВАННОСТИ СПЕЦИАЛИСТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ – СЛУШАТЕЛЕЙ КУРСОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ В ОБЛАСТИ ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ <i>Шеховцов С.Ю., Бессарабов В.И., Полторацкий А.Н.</i>	1605
Научные обзоры	
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА <i>Березин К.А.</i>	1609
ТАБАЧНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ НИКОТИНА: ЕСТЬ ВЗАИМОСВЯЗЬ? <i>Зайцева О.Е., Масагутов Р.М., Юлдашев В.Л.</i>	1612

КРАТКИЙ ОБЗОР НАПРАВЛЕНИЙ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ ГИГИЕНЫ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ВОПРОСАМ СОХРАНЕНИЯ ТРУДОВОГО ПОТЕНЦИАЛА НАСЕЛЕНИЯ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА <i>Захаренков В.В., Вибляя И.В.</i>	1617
О МЕТОДАХ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Захохов Р.М., Кумыков В.К., Захохова Д.Р., Абазова З.Х., Борукаева И.Х., Хаукув Б.Х., Эфендиева М.К.</i>	1622
ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПРОФЕССИЙ <i>Михайлова Л.А.</i>	1626
ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ГИДРОКОЛЛОИДНЫЕ ПОКРЫТИЯ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ <i>Осиков М.В., Симонян Е.В., Григорьева Г.П., Саедгалина О.Т., Ножкина Н.Н.</i>	1632
ДЕНДРИФОРМНАЯ ЛЁГОЧНАЯ ОССИФИКАЦИЯ КАК ФОРМА ПНЕВМОКОНИОЗА НА ФОНЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ <i>Разумов В.В., Бондарев О.И.</i>	1640
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	1647

CONTENTS
Medical sciences

IMMUNOGENETIC RISK FACTORS FOR REPRODUCTIVE DISORDERS AMONG WOMEN WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS <i>Agarkova T.A., Kublinskiy K.S., Naslednikova I.O., Evtushenko I.D., Agarkova L.A., Novitskiy V.V.</i>	1445
EFFECT OF METABOLIC ACIDOSIS ON THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF ENDOTHELIUM <i>Alfonsova E.V., Kuznik B.I.</i>	1451
THE HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL NEPHRITIS DURING CELL THERAPY <i>Bibaeva L.V., Tseboeva A.A., Oganesyana D.K., Islaev A.A., Tleuzhev M.K., Dzhigkaeva Y.I., Malikiev I.E., Kokaev R.I.</i>	1456
CLINICAL FEATURES OF LATE NEUROSYPHILIS AT PRESENT STAGE <i>Bichun E.A., Chukhlovina M.L., Zaslavskiy D.V., Egorova Y.S., Parkhomenko S.I.</i>	1461
MORPHOFUNCTIONAL ACTIVITY OF NUCLEOLAR APPARATUS AND PROTEIN NUCLEOPHOSMIN/B23 FOR LOCALIZED AND METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA <i>Bobrov I.P., Cherdantseva T.M., Klimachev V.V., Lazarev A.F., Avdalyan A.M., Dolgato A.Y., Samartsev N.S., Lapshtaev V.A., Popov V.A.</i>	1467
TO QUESTION ON PHARMACORESISTANCE MARKERS IN CHRONIC DISEASES <i>Borisov V.I., Kopytova T.V., Mudrova L.A., Chizhikov D.A.</i>	1473
CORRECTION OF INTRAORGAN BLOOD FLOW DURING PROLONGED STRESS BY ELECTROMAGNETIC WAVES AT FREQUENCIES OF NITRIC OXIDE <i>Bugaeva I.O., Kurtukova M.O.</i>	1478
SIMULATION TRAINING CENTRES IN THE SYSTEM OF MEDICAL PROFESSIONAL EDUCATION IN RUSSIAN FEDERATION <i>Gatsura O.A., Zimina E.V., Kochubey A.V., Konanykhina A.K., Navarkin M.V.</i>	1482
CHANGES IN THE CATALYTIC SPECIFICITY OF MONOAMINE OXIDASES OF THE LIVER IN EXPERIMENTAL MODELING OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER <i>Deev R.V., Telesheva I.B., Sinitskiy A.I., Agletdinov E.F., Nurgaleeva E.A.</i>	1485
THE INTRACELLULAR METABOLISM FEATURES OF BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH ACTIVE ACROMEGALY <i>Dudina M.A., Dogadin S.A., Savchenko A.A.</i>	1490
NEW OPPORTUNITIES OF ULTRASOUND DIAGNOSIS IN ACUTE ABDOMINAL SYNDROME <i>Emelyanov S.Z., Morozov V.V., Shevela A.I., Kapsargin F.P.</i>	1494
ANALYSIS RESULTS OF MATHEMATICAL SIMULATION MODEL BEHAVIOR OF METAL-CERAMIC DENTAL BRIDGE INFLUENCED FUNCTIONAL LOAD <i>Zhulev E.N., Demin D.N., Ershov P.E.</i>	1497

SUDDEN ARRHYTHMIAS AS A RISK FACTOR OF COGNITIVE DISORDERS <i>Klester E.B., Bessonova A.S., Timofeev A.V., Ivanov O.A.</i>	1502
CHANGES IN THE PSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH TRIGEMINAL NEURALGIA RESULT OF THE BLOCKADE OF SEGMENTAL OSTEORECEPTORS <i>Kornilova L.E., Sokov E.L., Artukov O.P., Nurmagomedova M.S.</i>	1506
FIVE PARAMETERS OF ALKALINE PHOSPHATASE ENZYME IN THE SERUM OF PREGNANT WOMEN AND THEIR IMPORTANCE FOR THE DIAGNOSIS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY <i>Kokhanov A.V., Yampolskaya I.S., Bisaliev R.A., Mamiev O.B., Myasnyankin A.A.</i>	1509
INTEGRAL ASSESSMENT OF THE MUTAGENIC AND CARCINOGENIC POTENTIAL OF SMOKE FROM THERMAL DESTRUCTION OF BIOMEDICAL WASTE <i>Krivoshcheyeva L.V., Khitrovo I.A., Ogloblina A.M., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A., Ivanov A.A., Belitskiy G.A., Yakubovskaya M.G.</i>	1514
THE EFFECT OF SURGICAL TREATMENT FOR ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH EPIRETINAL MEMBRANE <i>Malyshev A.V., Porkhanov V.A., Karapetov G.Y.</i>	1524
SOME CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE FLOW OF ATOPIC DERMATITIS ON THE TERRITORY OF THE PENZA REGION <i>Melnikov V.L., Rybalkin S.B., Mitrofanova N.N., Ageykin A.V.</i>	1528
PSYCHOLOGICAL SUPPORT OF TUBERCULOSIS PATIENTS <i>Mordovkina M.A., Yudin S.A.</i>	1532
EFFECTIVENESS OF HEALTH PROGRAMS FOR TEENS 16–17 YEARS INCORRECT POSTURE ACCORDING STABILOMETRY <i>Nezhkina N.N., Kirpichev I.V., Chistyakova Y.V., Isaeva O.V.</i>	1536
CARDIOPULMONARY FUNCTIONAL PARAMETERS IN SKIERS AND BIATHLONISTS WITH EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION, THE RELATIONSHIP OF THESE DATA WITH FRACTIONAL EXHALED NO IN WINTER SPORTS <i>Nikitina L.Y., Petrovskiy F.I., Soodaeva S.K.</i>	1540
STATE OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE MUCOSA OF THE STOMACH AND SMALL INTESTINE IN SALMONELLA INFECTION IN ANIMALS WITH PATHOPHYSIOLOGICAL MODEL FOR CHRONIC HEPATITIS <i>Sabirova R.A., Kulmanova M.U., Ganiev A.K., Ikramov U.I., Saydalikhodzhaeva O.Z.</i>	1546
ANALYSES OF INTENSIVE THERAPY EFFICIENCY IN TREATING DISORDERS OF THE CENTRAL HEMODYNAMIC AT COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA <i>Sadchikov D.V., Zeulina E.E.</i>	1551
EXPERIMENTAL INFECTION CAUSED BY THE CULTIVATED AND UNCULTIVATED BACTERIA OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA ON BACKGROUND OF AMBUSTIAL TRAUMA <i>Sakharov S.P., Kozlov L.B.</i>	1556
THE ANALYSIS OF INDICATORS INFORMATIVENESS FOR THE REAGENT KITS «TEST-SRY» AND «TEST-RHD» WHEN DETERMINING SEX AND FETAL RH FACTOR <i>Toropovskiy A.N., Nikitin A.G., Zhmyrko E.V., Skorokhodov L.S., Belyakov A.V., Viktorov D.A.</i>	1566

PERFORMANCE EVALUATION OF MEDICAL HEALTH CENTER <i>Trubnikov V.A., Begun D.N., Borschuk E.L.</i>	1572
ASSESSMENT OF SURGICAL ACTIVITY INDICATORS AND QUALITIES OF MEDICAL CARE IN THE HOSPITAL CONDITIONS <i>Urazmanov A.R., Valeev R.I., Radchenko O.R.</i>	1577
MECHANISMS OF IMMUNE RESPONSE IN TRAUMATIC DISEASE COMPLICATED BY NOSOCOMIAL PNEUMONIA, HAVE THE VICTIMS OF ROAD TRAFFIC ACCIDENTS, DEPENDING ON ALCOHOL ABUSE HISTORY <i>Firsov S.A., Matveev R.P.</i>	1582
THE STATE OF THE THYROID STATUS IN PATIENTS WITH SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA <i>Khalimov Y.S., Rubtsov Y.E., Yazenok A.V., Gayduk S.V., Gusev R.V.</i>	1587
POLYMORPHISM OF GENES OF IL-6 IN ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME <i>Shamonina T.N., Radaeva O.A., Novikova L.V., Trofimov V.A.</i>	1591
THE METHOD OF DETERMINING THE PROSTHETIC PLANE ON THE LATERAL TELERENGENOGRAMMAS <i>Shemonaev V.I., Pchelin I.Y., Buyanov E.A., Sharanovskaya O.V.</i>	1595
PEDAGOGICAL CONTROL AND METHOD OF ESTIMATING THE SUCCESS OF IMPROVEMENT OF PROFESSIONAL SKILL IN THE FIELD OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS <i>Shekhovtsov S.Y., Bessarabov V.I., Poltoratskiy A.N., Bocharova K.A., Gerasimenko A.V.</i>	1600
THE USE OF TRAINING VIDEO FRAGMENTS FOR INCREASING COGNITIVE MOTIVATION OF SPECIALISTS OF ONCOLOGICAL SERVICE – STUDENTS COURSES IMPROVEMENT OF PROFESSIONAL SKILL IN THE FIELD OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS <i>Shekhovtsov S.Y., Bessarabov V.I., Poltoratskiy A.N.</i>	1605
Scientific reviews	
IMMUNOLOGICAL ASPECTS DISEASES OF APICAL PERIODONTITIS <i>Berezin K.A.</i>	1609
TOBACCO ADDICTION AND NICOTINE METABOLISM: THERE IS A RELATIONSHIP? <i>Zaytseva O.E., Masagutov R.M., Yuldashev V.L.</i>	1612
BRIEF REVIEW OF THE RESEARCH TRENDS OF RESEARCH INSTITUTE FOR COMPLEX PROBLEMS OF HYGIENE AND OCCUPATIONAL DISEASES ON THE MAINTENANCE OF LABOUR POPULATION POTENTIAL OF THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT <i>Zakharenkov V.V., Viblaya I.V.</i>	1617
ON THE METHODS OF EXPRESS DIAGNOSTICS OF THYROID GLAND DISORDERS <i>Zakhokhov R.M., Kumykov V.K., Zakhokhova D.R., Abazova Z.K., Borukaeva I.K., Khatsukov B.K., Efendieva M.K.</i>	1622

HYGIENIC AND PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ACTIVITY
OF EXPERTS OF EXTREME PROFESSIONS

Mikhaylova L.A.1626

TRANSDERMAL HYDROCOLLOID COATINGS – PERSPECTIVE DIRECTION
IN LOCAL IMMUNOCORRECTION IN THERMAL INJURY

Osikov M.V., Simonyan E.V., Grigoreva G.P., Saedgalina O.T., Nozhkina N.N.1632

DENDRIFORM PULMONARY OSSIFICATION AS PNEUMOCONIOSIS
AND EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION

Rasumov V.V., Bondarev O.I.1640

RULES FOR AUTHORS1647

УДК 618.146/16-007.61-06:618.17-097

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

²Агаркова Т.А., ¹Кублинский К.С., ¹Наследникова И.О., ¹Евтушенко И.Д.,
²Агаркова Л.А., ¹Новицкий В.В.

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, e-mail: ira_naslednikova@mail.ru;

²ФГБНУ «НИИАГП», Томск, e-mail: agarkina@mail.ru

В ходе исследования было установлено, что распределение аллельных вариантов генов цитокинов среди пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием характеризуется преобладанием генотипов ТТ полиморфизма С511Т гена IL1B, ТТ полиморфизма С-509Т гена TGFB, ТТ полиморфного участка С-590Т гена IL4, СС полиморфизма G-174C гена IL6, АА полиморфного локуса С-592А гена IL10. К факторам риска нарушения репродуктивной функции у женщин с наружным генитальным эндометриозом можно отнести носительство рискованных комбинаций генотипов СС гена IL1B + СС гена IL4 + GG гена IL6 + СС гена IL10 + ТТ гена TGFB; СТ гена IL1B + СС гена IL4 + GG гена IL6 + СА гена IL10 + ТТ гена TGFB; СС гена IL1B + СТ гена IL4 + GG гена IL6 + СС гена IL10 + СС гена TGFB. Выявленные рискованные комбинации генотипов позволят оптимизировать подход к обследованию женщин с бесплодием на этапе первичного обращения с целью определения дальнейшей тактики ведения пациенток в пользу применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бесплодие, генитальный эндометриоз, полиморфизм генов цитокинов, трансформирующей фактор роста-бета, интерлейкин-1B, интерлейкин-4, интерлейкин-6, интерлейкин-10, рискованные комбинации генотипов

IMMUNOGENETIC RISK FACTORS FOR REPRODUCTIVE DISORDERS AMONG WOMEN WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

²Agarkova T.A., ¹Kublinskiy K.S., ¹Naslednikova I.O., ¹Evtushenko I.D.,
²Agarkova L.A., ¹Novitskiy V.V.

¹Siberian State Medical University of the Russian Federation Ministry of Healthcare, Tomsk, e-mail: ira_naslednikova@mail.ru;

²Reseach Institute of obstetrics, gynecology and perinatology, Tomsk, e-mail: agarkina@mail.ru

In the study, it was found that the distribution of allelic variants of cytokine genes among patients with endometriosis-associated infertility is characterized by a predominance of genotype TT polymorphism C511T gene IL1B, TT polymorphism C-509T gene TGFB, TT polymorphism C-590T gene IL4, CC G-174C polymorphism gene IL6, AA polymorphic locus C-592A gene IL10. Risk factors for reproductive disorders in women with external genital endometriosis include carriage risky combination of genotypes CC gene IL1B + CC gene IL4 + GG gene IL6 + CC gene IL10 + TT gene TGFB; CT gene IL1V + CC gene IL4 + GG gene IL6 + Ca gene IL10 + TT gene TGFB; CC gene IL1B + CT gene IL4 + GG gene IL6 + CC gene IL10 + CC gene TGFB. Identified risky combination of genotypes will optimize approach to evaluation of infertile women at the stage of initial application to determine further tactics of patients in favor of the use of IVF.

Keywords: infertility, genital endometriosis, polymorphisms of cytokine genes, transforming growth factor-beta, IL-1B, IL-4, interleukin-6, interleukin-10, the risky combination of genotypes

Распространенность женского бесплодия колеблется в пределах 60–70% [6, 8, 12, 13]. Несмотря на важность проблемы и большое количество предположений, однозначного и удовлетворительного объяснения увеличения частоты бесплодия у пациенток с эндометриозом до сих пор не существует. В патогенезе генитального эндометриоза важная роль принадлежит нарушениям иммунного гомеостаза, в том числе и генетически обусловленным, predisposing к определенному ответу иммунной системы на формирование эндометриозидных гетеротопий, их инвазию и распространение [1, 2, 4, 10, 11, 16].

В связи с этим является актуальным анализ аллельного полиморфизма генов иммунорегуляторных цитокинов при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом, а также выявление рискованных комбинаций полиморфных генов цитокинов при эндометриозе и бесплодии, с целью оценки возможного вклада в патогенез заболевания.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели исследования и решения задач было обследовано 236 женщин с бесплодием, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении ФГБУ НИИ АГП СО РАМН, а также в гинекологической клини-

ке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, с 2010 по 2012 гг., подписавших информированное согласие на участие в исследовании. В программу исследования были включены женщины только европеоидного происхождения, проживающие на территории г. Томска и Томской области.

На стационарное лечение пациентки поступали на плановую лапароскопию и гистероскопию для уточнения причин бесплодия.

На основании лапароскопической картины и гистологического подтверждения диагноза все обследованные женщины были распределены на две группы: основная группа состояла из 145 пациенток, страдающих бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом. Критерии включения в исследование: бесплодие; репродуктивный возраст (21–40 лет); подтвержденный (лапароскопически и гистологически) диагноз наружный генитальный эндометриоз; информированное согласие женщины на участие в исследовании. Контрольная группа состояла из 91 женщины с бесплодием. У них по результатам лапароскопии и гистероскопии наружный генитальный эндометриоз был исключен.

Для исследования полиморфизма генов *IL1B*, *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *IFNG*, и *TGF β* выделение ДНК из периферической крови проводили согласно инструкции, прилагаемой к набору «ДНК-сорб-В» («ИнтерЛабСервис», Россия). Исследование полиморфных участков генов цитокинов проводили с использованием аллель-специфической амплификации специфических участков генома. Амплификацию осуществляли согласно инструкции, прилагаемой к набору «АмплиСенс-200-1» («ИнтерЛабСервис», Россия), в пробирках типа «Эппендорф» путём полимеразной цепной реакции, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе с применением амплификатора «Терцик МС2» («ДНК-технология», Россия). Было исследовано семь полиморфных вариантов семи генов цитокинов – *511C/T* гена *IL1B* (rs16944), *T-330G* гена *IL2* (rs2069762), *C-590T* гена *IL-4* (rs2243250), – *174G/C* гена *IL6* (rs1800795), *C-592A* гена *IL10* (rs1800872), + *874A/T* гена *IFNG* (rs2340561), *C-509T* гена *TGF β* (rs1800469).

Для оценки уровня IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ и TGF- β в сыворотке крови использовали твердофазный иммуноферментный («сандвичевый») метод (ELISA). Процедура выполнения иммуноферментного анализа (ИФА) проводилась по инструкции, предлагаемой производителем тест-систем («Протеиновый контур», Россия; «Biosource», США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных алгоритмов биометрии с помощью программы Microsoft Excel (2007), стандартного пакета программ SPSS® 17.0 for Windows. Для определения соответствия распределения количественных признаков нормальному закону использовали критерий Шапиро – Уилка. Проверку статистической значимости равенства выборок средних, имеющих ненормальный закон распределения, проверяли с помощью U-критерия Манна – Уитни для двух групп и с помощью критерия Крускала – Уолиса для трех групп. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ и $p < 0,001$. Для анализа качественных независимых данных использовали точный критерий Фишера и χ^2 Пирсона. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на

соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для анализа ассоциации исследуемых генов с эндометриозом сравнивали частоты аллелей и генотипов, используя критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При численностях генотипов менее пяти использовали точный тест Фишера. В дополнение к этому об ассоциации генотипов (или их комбинаций) с заболеванием судили по величине отношения шансов (OR).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе настоящего исследования было установлено, что средний возраст всех обследованных женщин составил $30,22 \pm 0,28$ лет, длительность бесплодия у которых колебалась в пределах от 1 года до 11 лет. Среди женщин без эндометриоза чаще встречалось вторичное бесплодие – 52,7% ($p < 0,05$), а у пациенток с эндометриозом статистически значимо чаще наблюдалось первичное бесплодие, частота которого составляла 67,6% ($p < 0,05$). Среди женщин с бесплодием и эндометриозом у 21 (14,5%) был отягощенный семейный анамнез по наличию эндометриоза ($p < 0,05$). Оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе имели 34 (23%) женщины с бесплодием и эндометриозом и 13 (14,3%) пациенток контрольной группы ($p > 0,05$).

Основными лечебно-диагностическими методами, применяемыми нами для диагностики и хирургической коррекции бесплодия, сочетанного с эндометриозом, были лапароскопия и гистероскопия. По результатам лапароскопии у 60 (41,4%) женщин были зарегистрированы эндометриодные кисты яичников, у 45 (31%) – малые формы эндометриоза, а у 40 (27,6%) женщин – сочетание эндометриодных кист яичников и малых форм эндометриоза ($p < 0,05$). Проводилось иссечение эндометриодных очагов и эндометриодных кист яичников. Интраоперационно всем обследованным женщинам выполнялась хромогидротубация, по результатам которой установлено, что у 43 (47%) пациенток контрольной группы и 92 (63,4%) основной группы маточные трубы были непроходимы ($p < 0,05$).

В ходе лапароскопии у всех обследованных женщин был выявлен спаечный процесс органов малого таза различной степени. В ходе выполнения гистероскопии у обследованных женщин обеих групп патологии выявлено не было, что подтверждалось результатами гистологического исследования эндометрия.

Молекулярно-генетическими методами было установлено, что наличие одного или нескольких структурных полиморфизмов генов цитокинов оказывает влияние на

функциональную активность или уровень экспрессии кодируемых белков [6, 7, 14, 16].

В связи с этим представляется актуальным анализ аллельного полиморфизма генов иммунорегуляторных цитокинов при бесплодии в сочетании с эндометриозом и без него. Проведенный нами анализ позволил установить, что аллель Т полиморфизма С511Т гена *IL1B* являлся фактором

риска развития эндометриоза, ассоциированного с бесплодием. Риск развития заболевания увеличивался почти в 3 раза. При этом аллель С обладал протективным эффектом (рис. 1). Нами получены данные о наибольшем уровне цитокина в группе инфертильных пациенток с бесплодием при наличии гомозиготного генотипа по аллелю Т ($p < 0,05$).

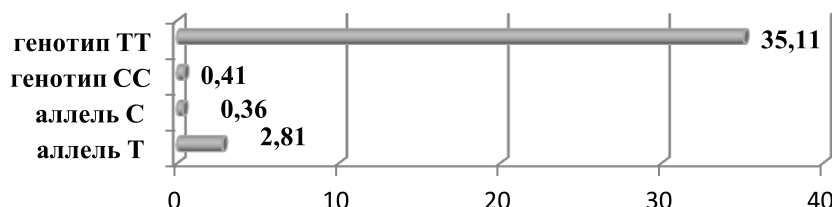


Рис. 1. Показатели относительного риска (OR) развития бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, для носителей аллелей полиморфизма С511Т гена *IL1B*, при $p < 0,05$

При сравнении распределения генотипов в двух группах пациенток было обнаружено, что у женщин с бесплодием и с бесплодием, сочетанным с эндометриозом, характер распределения генотипов полиморфизма Т-330G гена *IL2* значимо не отличался. При анализе полиморфизма С-590Т гена *IL4* нами

были получены следующие результаты. Показана положительная ассоциация генотипа ТТ и аллеля Т с бесплодием, сочетанным с эндометриозом, в то время как генотип СС полиморфизма С-590Т гена *IL4* обеспечивал протекцию в отношении сочетания эндометриоза и бесплодия (рис. 2).

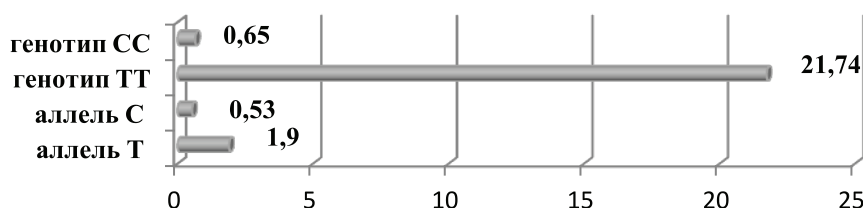


Рис. 2. Показатели относительного риска (OR) развития бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, для носителей аллелей и генотипов полиморфизма гена С-590Т *IL4*, при $p < 0,05$

Также было установлено, что у женщин с бесплодием и эндометриозом, носителей гомозиготного генотипа ТТ полиморфизма С-590Т гена *IL4*, статистически значимо повышена продукция ИЛ-4 ($p < 0,001$). Основным синергистом ИЛ-4 в реализации негативной цитокиновой регуляции провоспалительных функций иммунокомпетентных клеток является ИЛ-10 [1, 9, 13, 14]. Данный цитокин продуцируется Т-регуляторными клетками и Th2-лимфоцитами и подавляет продукцию ИFN- γ Th1-клетками. Кроме того, он тормозит

пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ-1 β , TNF- α и ИЛ-6 [3, 2, 6, 15]. В то же время ИЛ-10 стимулирует секрецию Ig В-клетками [6, 11, 13].

В ходе исследования была установлена ассоциация риска развития бесплодия при эндометриозе с генотипом АА и аллелем А полиморфного сайта С-592А гена *IL10*. Также был отмечен протективный эффект гомозиготного генотипа по аллелю С данного полиморфизма (рис. 3).

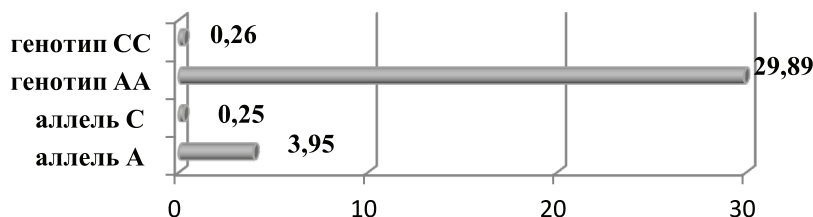


Рис. 3. Показатели относительного риска (OR) развития бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, для носителей аллелей и генотипов полиморфизма гена С-592А *IL10*, при $p < 0,001$

При анализе ассоциации аллельного полиморфизма генов цитокинов с их уровнем в сыворотке крови было зарегистрировано значимое увеличение концентрации IL-10 у женщин с эндометриозом и бесплодием, обусловленное носительством генотипа AA полиморфизма C-592A гена *IL10* ($p < 0,001$). Таким образом, можно предположить, что носительство мутантного генотипа AA и повышение концентрации IL-10 в периферической крови у инфертильных женщин с эндометриозом взаимосвязано. Антагонистом IL-10 является IFN- γ . Согласно результатам исследования, у больных наружным генитальным эндометриозом было отмечено достоверное повышение содержания интерферона в периферической крови одновременно со снижением способности лимфоидных клеток к секреции гамма-интерферона [5] и, как следствие, редукция концентрации цитокина в перитонеальной жидкости [3, 9, 10, 12, 14]. Однако при анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма генотипа локуса A-874T гена *IFNG* у инфертильных женщин

без эндометриоза и у женщин с бесплодием и эндометриозом статистически значимых различий нами выявлено не было.

Известно, что продуцируемый клетками иммунной системы IL-6 выступает в качестве ко-фактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Он может выступать как провоспалительный, так и противовоспалительный цитокин. В промоторной области гена *IL6* находится полиморфный участок G(-174)C, аллель C которого ассоциирован с пониженным уровнем IL-6 в плазме [15].

В ходе проведенного нами исследования было установлено значимое увеличение частоты генотипа CC и аллеля C полиморфизма G-174C гена *IL6* у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом.

Таким образом, нами было показано, что фактором риска ассоциации бесплодия с эндометриозом являлся аллель C и генотип CC, а защитным эффектом обладал генотип GG локуса G-174C гена *IL6* (рис. 4).

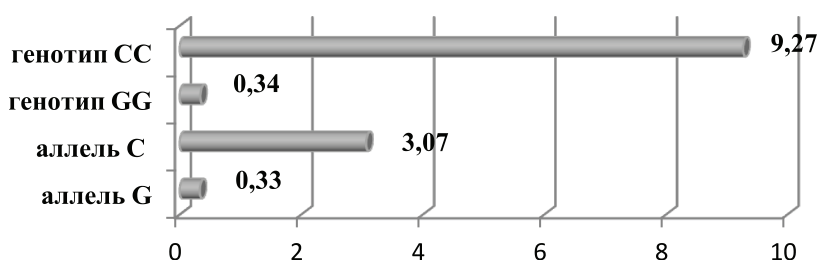


Рис. 4. Показатели относительного риска (OR) развития бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, для носителей аллелей и генотипов полиморфизма гена G-174C гена *IL6*, при $p < 0,001$. Важную роль в развитии иммунного ответа при эндометриозе играет *TGF- β*

Результаты анализа сайта C-509T гена *TGF β* у женщин с бесплодием и эндометриозом показали преобладание гомозиготного генотипа CC, в то время как самым редким генотипом был TT, аналогичную тенденцию имело распределение частот встречаемости генотипов в группе

пациенток, страдающих бесплодием без эндометриоза.

По полученным нами данным при носительстве аллеля T риск развития бесплодия, сочетанного с эндометриозом, увеличивается в 1,7 раза, а в случае наличия генотипа TT локуса C-509T гена *TGF β* в 2,4 раза (рис. 5).

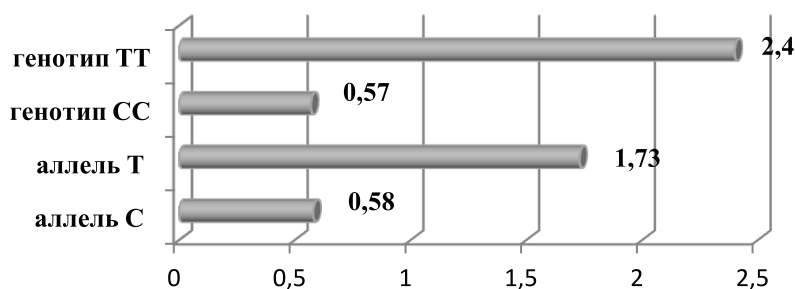


Рис. 5. Показатели относительного риска (OR) развития бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, для носителей аллелей и генотипов полиморфизма гена C-509T гена *TGF β* , при $p < 0,05$

Отдельные аллельные варианты генов цитокинов малоинформативны для прогнозирования развития эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия, тогда как анализ их комбинаций может дать более полноценный индивидуальный прогноз.

Нами был проведен анализ сочетаний генотипов полиморфизма С511Т гена *IL1B*, полиморфизма С-590Т гена *IL4*, полиморфизма G-174С гена *IL6*, полиморфизма С-592А гена *IL10*, полиморфизма С-509Т гена *TGFB*, в результате которого мы опре-

делили протекторные, предрасполагающие и интактные комбинации к развитию инфертильности, сопровождающейся эндометриозом.

Ввиду того, что статистически значимых различий в распределении генотипов полиморфных вариантов полиморфизма Т-330G гена *IL2* и полиморфизма А-874Т гена *IFNG* у обследованных женщин получено не было, мы не включили в анализ сочетаний полиморфных маркеров данные показатели (таблица).

Рисковые комбинации полиморфных вариантов генов С511Т гена *IL1B*, С-590Т гена *IL4*, G-174С гена *IL6*, С-592А гена *IL10*, С-509Т гена *TGFB* у женщин с бесплодием и эндометриозом

Комбинации генотипов	OR (CI95%)
IL1BCC + IL4CC + IL6GG + IL10CC + TGFBTT	9,931 (1,176 – 83,875)
IL1BCT + IL4CC + IL6GG + IL10CA + TGFBTT	20,854 (4,758 – 91,409)
IL1BCC + IL4CT + IL6GG + IL10CC + TGFBCC	2,281 (2,02 – 2,146)

Примечание. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. p – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимые различия считали при $p < 0,05$; $\chi^2 = 16,18$; $\chi^2 = 13,1$ соответственно. OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению со здоровыми донорами с 95% доверительным интервалом.

Таким образом, бесплодие, ассоциированное с эндометриозом, характеризуется выраженными сдвигами в системе цитокинов, которые приводят к изменениям, предрасполагающим к развитию бесплодия.

Нами определен вклад как отдельных генных полиморфизмов, так и их сочетаний в увеличении рисков развития инфертильности в сочетании с наружным генитальным эндометриозом. К факторам риска нарушения репродуктивной функции у женщин с наружным генитальным эндометриозом можно отнести носительство рискованных комбинаций генотипов СС гена *IL1B* + СС гена *IL4* + GG гена *IL6* + СС гена *IL10* + ТТ гена *TGFB*; СТ гена *IL1B* + СС гена *IL4* + GG гена *IL6* + СА гена *IL10* + ТТ гена *TGFB*; СС гена *IL1B* + СТ гена *IL4* + GG гена *IL6* + СС гена *IL10* + СС гена *TGFB*. Выявленные рискованные комбинации генотипов позволят оптимизировать подход к обследованию женщин с бесплодием на этапе первичного обращения с целью определения дальнейшей тактики ведения пациенток в пользу применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Список литературы

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. – М.: Медицина. 2006. – 416 с.

2. Герасимов А.М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе // Вестник акуш. гин. – 2008. – № 1. – С.31-35.
 3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. – М.: МИА. 2008. – 176 с.
 4. Крутова В.А., Галустян С.А., Белкина Н.В. Комплексное лечение женщины, страдающей бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом // Вестник акуш. гин. – 2008. – № 2. – С. 46–49.
 5. Ярмолинская М.И. Иммунокорректирующая терапия наружного генитального эндометриоза: методическое пособие для врачей / М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков. – СПб., 2007. – 36 с.
 6. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol. 51. – № 3. – P. 164–168.
 7. Bulletti, C. Endometriosis and infertility / C. Bulletti // J. Assist. Reprod. Genet. – 2010. – Vol. 27. – P. 441–447.
 8. Bunting, L. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study [Electronic resource] / L. Bunting, I. Tsubulsky, J. Boivin // Hum. Reprod. – 2012. – URL: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/early/2012/11/25/humrep.des402.long>.
 9. Campo S., Campo V., Benagiano G. Infertility and adenomyosis // Obstet. Gynecol. Int. – 2012. – Vol. 78. – № 12. – P. 956–960.
 10. Endometriosis and Infertility – a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence) / J. Koch, K. Rowan, L. Rombauts et al. // Aust. NZ J. Obstet Gynaecol. – 2012. – Vol. 52. – P. 513–522.
 11. Harada T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis // Fertil. Steril. – 2001. – V.76. – № 1. – P. 1–10.
 12. Harris-Glocker, M. Role of female pelvic anatomy in infertility / M. Harris-Glocker, J.F. McLaren // Clin. Anat. – 2013. – Vol. 26. – P. 89–96.

13. Iwabe T., Harada T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // *Gynec. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 53. – № 1. – P. 19–25.

14. Sikora, J. Imbalance in cytokines from interleukin-1 family – role in pathogenesis of endometriosis / J. Sikora, A. Mielczarek-Palacz, Z. Kondera-Anasz // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. – Vol. 68. – P. 138–145.

15. Serum IL-6 level may have role in the pathophysiology of unexplained infertility / B. Demir, S. Guven, E.S. Guven et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 62. – P. 261–267.

16. Stilley J.A., Birt J.A., Sharpe-Timms K.L. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility // *Cell Tissue Res.* – 2012. – Vol. 3. – № 1. – P. 44–49.

References

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. *E'ndometriozy. M.: Medicina. 2006. 416 p.*

2. Gerasimov A. M. Prichiny besplodiya pri naruzhnom e'ndometrioze // *Vestnik akush. gin.* 2008. no. 1. pp. 31–35.

3. Ishhenko A.I., Kudrina E.A. E'ndometriozy: diagnostika i lechenie. M.: MIA. 2008. 176 p.

4. Krutova V.A., Galustyan S.A., Belkina N.V. Kompleksnoe lechenie zhenshhin, stradayushhix besplodiem, associirovannym s genital'nym e'ndometrioziem // *Vestnik akush. gin.* 2008. no. 2. pp. 46–49.

5. Yarmolinskaya, M.I. Immunokorrigiruyushhaya terapiya naruzhnogo genital'nogo e'ndometrioza: metodicheskoe posobie dlya vrachej / M.I. Yarmolinskaya, S.A. Sel'kov. SPb., 2007. 36 p.

6. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review // *J. Reprod. Med.* 2006. V.51.no. 3. pp. 164–168.

7. Bulletti, C. Endometriosis and infertility / C. Bulletti // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010. Vol. 27. pp. 441–447.

8. Bunting, L. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study [Electronic resource] / L. Bunting, I. Tsibulsky, J. Boivin // *Hum. Reprod.* 2012. URL: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/early/2012/11/25/humrep.des402.long>.

9. Campo S., Campo V., Benagiano G. Infertility and adenomyosis // *Obstet. Gynecol. Int.* 2012. Vol. 78. no. 12. pp. 956–960.

10. Endometriosis and Infertility a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence) / J. Koch, K. Rowan, L. Rombauts et al. // *Aust. NZ J. Obstet Gynaecol.* 2012. Vol. 52. pp. 513–522.

11. Harada T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 76. no. 1. pp. 1–10.

12. Harris-Glocker, M. Role of female pelvic anatomy in infertility / M. Harris-Glocker, J.F. McLaren // *Clin. Anat.* 2013. Vol. 26. pp. 89–96.

13. Iwabe T., Harada T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // *Gynec. Obstet. Invest.* 2002. Vol. 53.no. 1. pp. 19–25.

14. Sikora, J. Imbalance in cytokines from interleukin-1 family role in pathogenesis of endometriosis / J. Sikora, A. Mielczarek-Palacz, Z. Kondera-Anasz // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 68. pp. 138–145.

15. Serum IL-6 level may have role in the pathophysiology of unexplained infertility / B. Demir, S. Guven, E.S. Guven et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 62. pp. 261–267.

16. Stilley J.A., Birt J.A., Sharpe-Timms K.L. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility // *Cell Tissue Res.* 2012. Vol. 3. no. 1. pp. 44–49.

Рецензенты:

Сотникова Л.С., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск;

Агафонов В.И., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 616.01/-099

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА НА СТРУКТУРНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ

¹Альфонсова Е.В., ²Кузник Б.И.

¹ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет»,
Чита, e-mail: elena-alfonsova@yandex.ru;

²ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия»,
Чита, e-mail: bi_kuznik@mail.ru

В статье представлены данные о структурной организации эндотелия при экспериментальном лактат-ацидозе. Было проведено несколько серий опытов, в которых создавали ацидоз введением 3% раствора молочной кислоты различной глубины от pH 7,25 до pH 6,8 и продолжительности от 15 до 180 минут. По мере развития ацидоза в кровеносном русле появляются агрегаты тромбоцитов и эритроцитов, которые при некомпенсированном лактат-ацидозе сменяются тромбами и нарушением микроциркуляции. По данным электронной микроскопии в эндотелиальных клетках выявляются признаки митохондриальной дисфункции. Возникает дезинтеграция цитоплазмы, образование микровезикул и микрочастиц, нарушение структуры ядра, митохондрий, разрывы цитоплазматических мембран отдельных клеток. Сдвиг pH 7,0 приводит к деструкции эндотелиоцитов, поступлению в кровяной поток органелл клеток, обладающих в основном прокоагулянтной активностью.

Ключевые слова: лактат, pH, метаболический ацидоз, морфология, эндотелий, микровезикулы

EFFECT OF METABOLIC ACIDOSIS ON THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF ENDOTHELIUM

¹Alfonsova E.V., ²Kuznik B.I.

¹Zabaikalsky State University, Chita, e-mail: elena-alfonsova@yandex.ru;

²Chita medical Academy, Chita, e-mail: bi_kuznik@mail.ru

The article contains data about infringement of structural organization of endothelium in metabolic acidosis. Metabolic acidosis, caused in the experiment on 42 animals (cats) by intravenous injection 3% a lactate acid in up to a pH level 7,25–6,8 and duration up to 15–180 min. In the process of acidosis development in blood vessel tract there appear units platelets and erythrocytes, which at non-compensated lactate-acidosis are replaced by blood clots and infringement of the microcirculation. According to the findings of electron microscopy during the first 15–30 minutes of acidosis at blood the pH 7,2 configuration of cellulated surface of endothelial cells of capillaries. In the cells similar changes occur in violation of the structure of the nucleus, mitochondria, disintegration of the cytoplasm, formation of microvesicles or microparticles. The pH shift to the sour party results in the destruction of the endothelial cells, receipt in blood vessel tract organelles of cells mostly, according to our data, the procoagulant activity.

Keywords: lactat, pH, metabolic acidosis, morphology, endothelium, microvesicles

Повреждение структуры клеток, межклеточного вещества, тканей и органов, сопровождающееся нарушением их жизнедеятельности, является, как правило, результатом расстройства метаболических регуляций [1]. Нарушение окислительно-восстановительных процессов и внутриклеточного дыхания, приводящее к накоплению в тканях протонов и к развитию ацидоза, приводит к деструктивным и дистрофическим нарушениям в различных органах и тканях. Методом прямого измерения интрамиокардиального pH во время сердечно-легочной реанимации доказано, что даже короткий период остановки сердца, вызванный фибрилляцией, характеризуется глубоким ацидозом миокарда – после 5 минут остановки сердца, когда pH артериальной крови все еще остается нормальным, а смешанной венозной составляет

7,26, интрамиокардиальный pH снижается до 6,95 [6].

Значительную роль отводят ацидозу в механизмах регуляции физиологических функций при физических нагрузках. В процессе напряженной физической работы происходит увеличение содержания кислых продуктов обмена, которые вызывают сдвиги КОС крови. В отдельных случаях pH артериальной крови у высококвалифицированных спортсменов может падать до 7,0 и даже несколько ниже. Накопление кислых продуктов обмена веществ обусловлено, прежде всего, несоответствием между кислородным запросом и его потреблением, что и приводит к увеличению содержания лактата в крови и снижению pH [5, 8].

Снижение pH внутри- и внеклеточной среды оказывает и непосредственное цитотоксическое действие, вызывая

«разрыхление» клеточных мембран, изменяя их физико-химические свойства, способствуя повышенной проницаемости нейронов и эндотелия сосудов. Набухание эндотелиальных клеток усугубляет микроциркуляторные нарушения и вследствие этого постишемическую гипоперфузию, или феномен «невосстановленного кровотока» [4].

В компенсации сдвигов pH всегда участвует внеклеточное пространство. Именно сюда из клетки поступают недоокисленные продукты обмена. В процессе водообмена кислые продукты разносятся по всему организму и перераспределяются в зоны с малой собственной продукцией протонов. В этом отношении значительной катионадсорбционной способностью обладает основное вещество соединительной ткани и коллагеновая сеть. При различных патологических состояниях pH внутриклеточной среды подвержено значительным колебаниям и может снижаться до 6,6–6,4 [5].

В этих условиях особое значение приобретает исследование морфологии тканей при ацидозе различной глубины и продолжительности для понимания динамики патологического процесса при различных заболеваниях.

Целью исследования явилось изучение особенностей структурной организации эндотелия при лактат-ацидозе.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на беспородных животных (42 кошках). Лактат-ацидоз создавали введением 3% раствора молочной кислоты в изотоническом растворе NaCl в бедренную вену под гексеналовым наркозом. Различный сдвиг pH в кислую сторону достигали дозированным капельным введением лактата обычно от 20 до 38 капель в мин. под контролем pH (pH-метр МР 120ВЕ). Было проведено несколько серий опытов, в которых создавали ацидоз различной глубины (от pH 7,2 до pH 6,9) и продолжительности (от 15 до 180 минут). Для проведения гистологических и гистохимических исследований кусочки тканей сердца размером 0,5–1,0 см фиксировались в 10% забуференном нейтральном растворе формальдегида (pH 7,0) при температуре 18–20°C в течение 24–48 ч. Заливка осуществлялась с использованием парафина (Г.А. Меркулов, 1969). Были использованы методы окрашивания морфологического материала: гематоксилин-эозином, гематоксилин-пикрофуксин по Ван – Гизону. Электронная микроскопия производилась при pH 7,4 крови (контроль), 7,2 и 7,0 (опыт) через 15 и 30 мин после начала ацидоза. Ультроструктурный анализ тканей производили с помощью микроскопа ИЕМ-7А (Япония) при ускоряющем напряжении 50 кВ и увеличениях на экране микроскопа 6000–30000 раз. Эвтаназия животных проводилась передозированием гексеналового наркоза. В работе с экспериментальными животными были соблюдены требования, изложенные в «Методических рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» от 1985 г.

Результаты исследования и их обсуждение

Сдвиг pH крови до 7,25 и ниже продолжительностью 15–60 мин сопровождается полнокровием сосудов органов, отеком сосудистой стенки и околосоудистого пространства, лимфостазом, агрегацией форменных элементов крови. При оптической микроскопии наблюдаются явления застоя крови различной степени выраженности, агрегаты форменных элементов крови, образование тромбов и микротромбов в различных участках сосудистой сети. Морфологические изменения при сдвиге pH до 7,2 приводят не только к изменению агрегатного состояния крови и нарушению микроциркуляции, но и вызывают нарушение структуры сосудистой стенки, эндотелия сосудов (рис. 1, 2).

По данным электронной микроскопии уже на протяжении первых 15–30 мин ацидоза при pH крови 7,2 изменяется конфигурация клеточной поверхности эндотелиальных клеток капилляров. Эти изменения наблюдаются в различных органах – в миокарде, желудке, печени. Увеличивается количество микропиноцитозных везикул, которые отрываются и попадают в просвет капилляров (рис. 3, 4). В первую очередь изменяется структура митохондрий. В некоторых эндотелиоцитах митохондрии овоидной формы с плотным матриксом и несколько расширенными кристами, матрикс митохондрий резко просветлен, а кристы оказываются укороченными или полностью редуцированными. Цитоплазма эндотелиоцитов светлая и практически не содержит микровезикул. Матрикс митохондрий резко просветлен, а кристы оказываются укороченными или полностью редуцированными. В зернистой цитоплазматической сети и пластинчатом комплексе отмечается значительное расширение цистерн, фрагментирующихся на крупные вакуоли. Количество рибосом резко уменьшено. У многих эндотелиоцитов значительные ультраструктурные изменения претерпевает клеточная поверхность. В ядрах эндотелиоцитов меняется структура кариоплазмы: ее гранулярные компоненты скапливаются преимущественно около внутреннего листка ядерной оболочки, перинуклеарное пространство расширяется. Часть эндотелиоцитов находится в состоянии отека: их наружные контуры сильно сглажены, а плазматическая мембрана на отдельных участках обнаруживает признаки деструкции. Дальнейший сдвиг pH до 7,0 продолжительностью 30 мин приводит к деструкции цитоплазматической мембраны и выходу органелл в просвет капилляров, которые обладают,

по-видимому, прокоагулянтной активностью, прослеживается также отрыв от базальной мембраны, а в более поздние сроки – десквамация эндотелиоцитов (рис. 5).

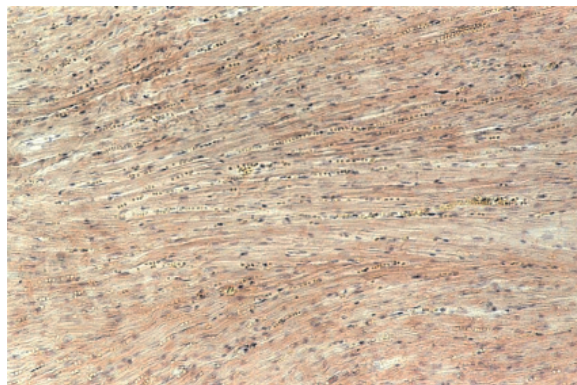


Рис. 1. Продольный срез миокарда левого желудочка. Сосуды микроциркуляторного русла большей частью паретически расширены, уплотнение цитоплазмы эндотелиальных клеток сосудов, в просветах сосудов и в диапедезных экстравазатах обнаруживаются сферовидные эритроциты, сладжи эритроцитов. рН крови 7,2 – 60 минут. Гематоксилин-эозин. Ув.: об. 20. Микрофотография

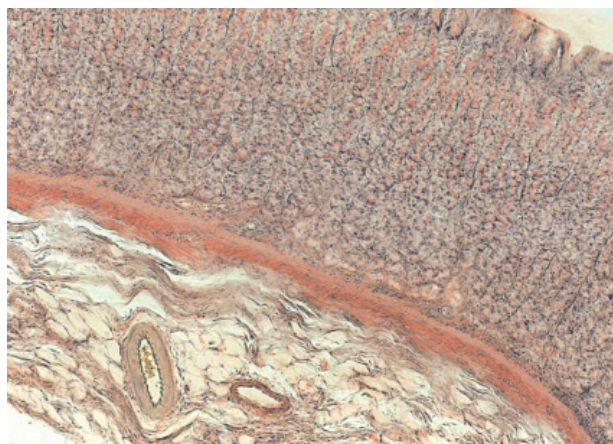


Рис. 2. Желудок при рН 7,0 и экспозиции ацидоза 120 минут. Выраженный отек подслизистого слоя, тромбоз сосудов, элиминация гликогена в клетках слизистой оболочки. Кармин по Бесту, ув. Об. 10 ок. 10

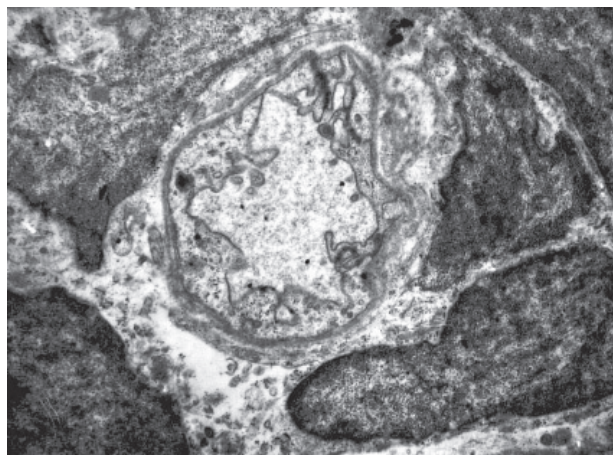
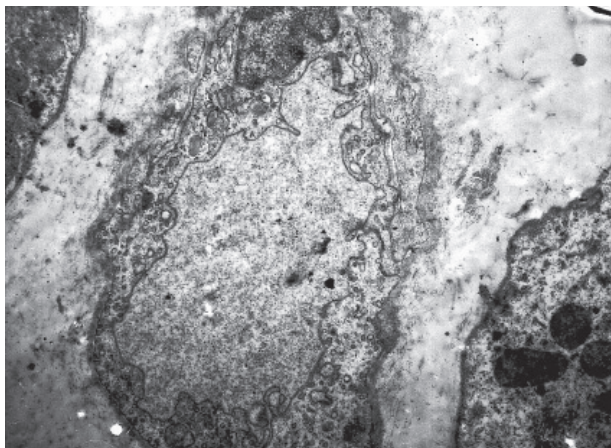
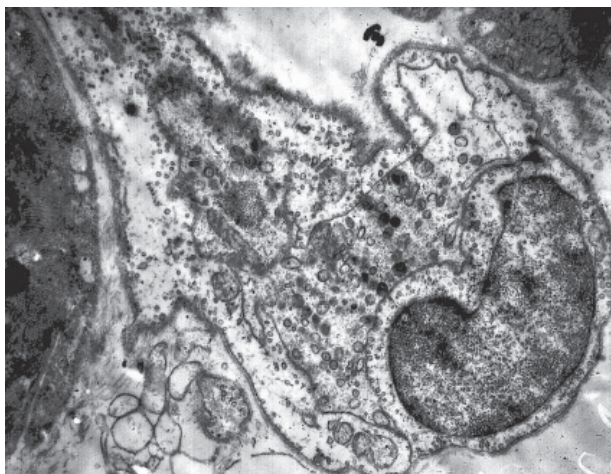


Рис. 3. Миокард кошки. Капилляр, окруженный перицитами при метаболическом ацидозе (рН крови 7,2, экспозиция 15 мин). Эндотелиоциты капилляра образуют выросты, которые отрываются и попадают в просвет капилляра. Перикапиллярный отек. Ув. 7 000. Электронная микрофотография



*Рис. 4. Желудок кошки при метаболическом ацидозе (рН крови 7,2, экспозиция 30 мин). Эндотелиоцит при рН крови 7,2 и экспозиции ацидоза 30 мин. Нарушение структуры цитоплазматической мембраны, образование. Перикапиллярный отек.
Ув.: 15 000. Электронная микрофотография*



*Рис. 5. Миокард, левый желудочек при метаболическом ацидозе (рН крови 7,0, экспозиция 30 мин). Цитоплазматическая мембрана эндотелиоцита разрушена, органоиды клетки поступили в просвет капилляра и в межклеточное пространство.
Ув.: 25 000. Электронная микрофотография*

Эндотелий – динамичный орган, вовлеченный в широкий круг процессов гемостаза, в который входят поддержание жидкого состояния крови, контроль сосудистого тонуса, перенос питательных веществ между кровью и подлежащими тканями. Сосудистый эндотелий поддерживает жидкое агрегатное состояние крови путем сдерживания свертывания крови, подавления агрегации тромбоцитов [2, 3]. Эндотелиальные клетки секретируют медиаторы, которые регулируют гемодинамику, и ферменты, участвующие в процессах свертывания крови. Это оксид азота, который приводит к вазодилатации и в то же время тормозит адгезию лейкоцитов, адгезию и агрегацию тромбоцитов и вызывает их дезагрегацию, подавляет миграцию и пролиферацию глад-

комышечных клеток. Кроме того, активированные эндотелиоциты могут высвобождать во внеклеточное пространство фрагменты своей плазматической мембраны (микро- и нановезикулы), которые сохраняют прокоагулянтный фенотип исходных клеток, и таким образом создают механизм диссеминированного коагуляционного процесса. При ацидозе мы также наблюдали деформацию клеточной мембраны эндотелиоцитов и образование микровезикул. Эндотелиоцитарные микровезикулы при некоторых заболеваниях отражают состояние эндотелиальной дисфункции [2]. Мембрановысвобожденные микрочастицы играют важную роль в воспалении, коагуляции и изменении функционирования эндотелия сосудов, что может приводить к атеросклерозу, ар-

териальной гипертензии и даже сахарному диабету [7].

Таким образом, при остром лактат-ацидозе, по данным электронной микроскопии, появляется деформация цитоплазматической мембраны эндотелия, образуются микровезикулы, которые обладают прокоагулянтной активностью. По данным световой микроскопии при сдвигах рН до 7,2 и продолжительности ацидоза от 30–60 мин в сосудах в основном выявляются сладжи эритроцитов. Дальнейший сдвиг рН и увеличение экспозиции ацидоза более 60 минут приводит к образованию тромбов и глубокому расстройству микроциркуляции.

Работа выполнена в рамках Государственного задания по вузу Минобрнауки РФ, № 2707.

Список литературы

1. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
2. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. Микровезикулы в крови, функция и их роль в тромбообразовании. – М.: Геотар-Медиа, 2009. – 168 с.
3. Инжутова А.И., Салмина А.Б., Петрова М.М. Роль CD38 в межклеточных взаимодействиях при эндотелиальной дисфункции // Бюл. экпер. биол. – 2008. – № 145 (6). – С. 648–652.
4. Ginsberg M.D. New Strategies to Prevent Neural Damage from Ischemic Stroke. – 1994. – 34 p.
5. De Backer D. Lactic acidosis // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29. – P. 699–702.
6. Kette F., Weil M.H., Von Planta M. Buffer agents do not reverse intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1660–1666.
7. Pirro M., Schillaci G., Bagaglia F. et al. Microparticles derived from endothelial progenitor cells in patients at differ-

ent cardiovascular risk // Atherosclerosis. – 2008. – 197 (2). – P. 57–67.

8. Connett R.J., Gaeski T.E., Honig C.H. Lactate accumulation in fully aerobic, working dog gracilis muscle // Am. J. Physiol. – 1984. – 246. – P. 120–128.

References

1. Kuznik B.I. Kletochnye i molekulyarnye mehanizmy reguljacii sistemy gemostaza v norme i patologii: monografija. Chita: Yekspress-izdatel'stvo, 2010. 832 p.
2. Zubairov D.M., Zubairova L.D. Mikrovezikuly v krvi, funkcija i ih rol' v tromboobrazovanii. M.: Geotar-Media. 2009. 168 p.
3. Inzhutova A.I., Salmina A.B., Petrova M.M. Rol' CD38 v mezhkletocnyh vzaimodeistvijah pri yendotelial'noi disfunkcii // Byul. yeksp. biol. 2008. no. 145 (6). pp. 648–652.
4. Ginsberg M.D. New Strategies to Prevent Neural Damage from Ischemic Stroke. 1994. 34 p.
5. De Backer D. Lactic acidosis // Intensive Care Med. 2003. Vol. 29. pp. 699–702.
6. Kette F., Weil M.H., Von Planta M. Buffer agents do not reverse intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation // Circulation. 1990. Vol. 81. pp. 1660–1666.
7. Pirro M., Schillaci G., Bagaglia F. et al. Microparticles derived from endothelial progenitor cells in patients at different cardiovascular risk // Atherosclerosis. 2008. 197 (2). pp. 57–67.
8. Connett R.J., Gaeski T.E., Honig C.H. Lactate accumulation in fully aerobic, working dog gracilis muscle // Am. J. Physiol. 1984. 246. pp. 120–128.

Рецензенты:

Авсеенко Н.Д., д.м.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и защиты окружающей среды, Забайкальский институт железнодорожного транспорта, г. Чита;

Бочкарникова Н.В., к.м.н., доцент кафедры медико-биологических основ физической культуры, Забайкальский государственный университет, г. Чита.

Работа поступила в редакцию 16.12.2014.

УДК 612.466.22

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРИТА НА ФОНЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

**Бибаева Л.В., Цебоева А.А., Оганесян Д.Х., Ислаев А.А.,
Тлеужев М.Х., Джигкаева Я.И., Маликиев И.Е., Кокаев Р.И.**

*ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
PCO-Алания, Владикавказ, e-mail: L.bi.bio@yandex.ru*

Изучение морфологической картины почек крыс линии Wistar с моделью нефрита, индуцированного внутримышечным введением 50% раствора глицерина в дозе 0,8 мл/100 г веса, показало, что у животных, на фоне выраженных функциональных изменений почек отмечаются значительные гистологические изменения, в виде воспалительной инфильтрации, очагового фибриноидного набухания стенок клубочковых капилляров, сужения просвета сосудов, дистрофии клеток эпителия канальцев. Опытные животные, перенесшие трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток плаценты человека в дозе 1 млн клеток в 1 мл физиологического раствора внутривенно, характеризуются менее выраженными функциональными нарушениями почек, а также меньшими морфологическими изменениями почечной ткани по сравнению с контрольной группой, и имеют тенденцию к нормализации гистологической картины.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, токсический нефрит, гистологическое исследование

THE HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL NEPHRITIS DURING CELL THERAPY

**Bibaeva L.V., Tseboeva A.A., Oganesyanyan D.K., Islaev A.A., Tleuzhev M.K.,
Dzhigkaeva Y.I., Malikiev I.E., Kokaev R.I.**

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: L.bi.bio@yandex.ru

Studying of a morphology of the Wistar rats kidneys with the nephrite model induced intramuscular injection of 50% glycerol (0,8 ml per 100 g of body weight) showed that at animals had expressed functional changes of kidneys, considerable histologic changes, like as inflammatory infiltration, focal swelling of walls of glomerular capillaries, narrowing of a vessels gleam, dystrophy of an tubular cells. The experimental animals undergoing transplantation of mesenchymal stem cells of a human placenta in a dose of 1 million cells per 1 ml of 0,9% NaCl solution intravenously are characterized by less expressed functional violations of kidneys, and also smaller morphological changes of kidneys, in comparison with control group, and tend to normalization of a histologic picture.

Keywords: mesenchymal stem cells, toxic nephritis, histologic examination

На сегодняшний день имеется ряд работ, посвященных изучению эффектов клеточных препаратов на различные формы экспериментальных нефритов, как токсических тубулоинтерстициальных, так и гломерулонефритов. При этом в большинстве работ отмечаются положительные результаты клеточной терапии. В частности, при использовании аллогенных МСК костного мозга показано проникновение их в почечную ткань, восстановление эндотелия капилляров клубочков, нормализация ультраструктуры клеток эпителия канальцев и повышение их пролиферации [5]. Также показан ангиогенный эффект МСК, выражающийся в повышении плотности капилляров после трансплантации клеток [7]. Более того, доказано ингибирование воспалительной реакции, а также усиление протективных эффектов, выражающихся в том числе в активации антиоксидантной системы и секреции цитокинов и ростовых факторов [6]. В целом положительные эффекты МСК выражаются как в восстановлении морфологической картины почек, так и в нормализации их функции.

Однако имеющихся на сегодняшний день знаний оказывается недостаточно для применения клеточных препаратов на основе МСК в клинической практике. Нет достаточных данных о механизмах действия стволовых клеток. Более того, необходимо иметь представление о возможных побочных эффектах клеточной терапии, способах их устранения и профилактики. Также нет четких представлений о наиболее эффективном при данной патологии типе клеток для клеточной терапии, их дозе, сроках и способе трансплантации. В связи с этим необходимо тщательное изучение действия МСК в условиях эксперимента.

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на 40 крысах-самцах линии Wistar. Животные содержались в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде.

Модель токсического нефрита воспроизводилась у животных опытной ($n = 20$) и контрольной ($n = 20$) групп путем внутримышечного введения 50% раствора глицерина из расчета 0,8 мл/100 г веса. Внутримышечное введение глицерина приводит к развитию рабдомиолиза, миоглобинурии с токсическим поражением как клубочкового, так и канальцевого аппарата почек.

Опытным животным под золегиловым наркозом (50 мг/кг) на 2 сутки после создания модели нефрита вводили внутривенно в бедренную вену 1 мл суспензии, содержащей 1 млн МСК плаценты человека в физиологическом растворе. Контрольным животным аналогичным образом вводили физиологический раствор. Отдельно была создана группа фоновых животных, которые содержались в таких же условиях, что и животные опытных и контрольных групп, однако они были интактны.

Выделение МСК из тканей плаценты человека производили ферментативным способом. Для получения клеток использовали фрагмент ткани плаценты после нормальных родов вблизи пупочного канатика. После промывания его раствором Хэнкса (ПанЭко, РФ), содержащим антибиотики, и механического воздействия полученную взвесь инкубировали в 0,1%-ном растворе коллагеназы I типа (Gibco, США) в течение 30 мин при 37°C. По окончании инкубации суспензию отмывали раствором Хэнкса (5 мин, 300 g). Осадок ресуспендировали в DMEM-F12 (Gibco, США) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (HyClone, США), 100 мг/мл стрептомицина, 100 U/мл пенициллина, 2 мМ L-глутамина (все – Gibco, США), и суспензию помещали в культуральные флаконы (площадью 75 см² с фильтром (Greiner, Германия)). Культивирование проводили в CO₂ инкубаторе со следующими параметрами: 37°C, 5% CO₂, 80% влажности. При

достижении 80–90% конfluenceности клетки снимали с пластика раствором трипсина-версена (ПанЭко, РФ) (в соотношении 1:1) и рассаживали в концентрации 2,5×10⁵ клеток/флакон. Подсчет клеток проводили в камере Горяева [1].

На 3, 5, 7, 10 и 14 сутки после создания модели токсического нефрита проводились исследования функциональных показателей мочеобразования. Исследования мочеобразовательной функции почек проводили в условиях спонтанного диуреза [3]. Одновременно проводилось морфологическое исследование ткани почек. Материал фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина, заливался в парафин по общепринятой методике. Изучались срезы почек толщиной 5–6 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, в проходящем свете при помощи микроскопа Микромед-1 под увеличением х300, х600.

Результаты исследования и их обсуждение

Внутримышечное введение глицерина вызывает миолиз, следствием чего является выброс большого количества свободного миоглобина в кровь. Миоглобин вызывает токсическое повреждение различных систем и органов, в большей степени – почек, где развивается токсический нефрит [2].

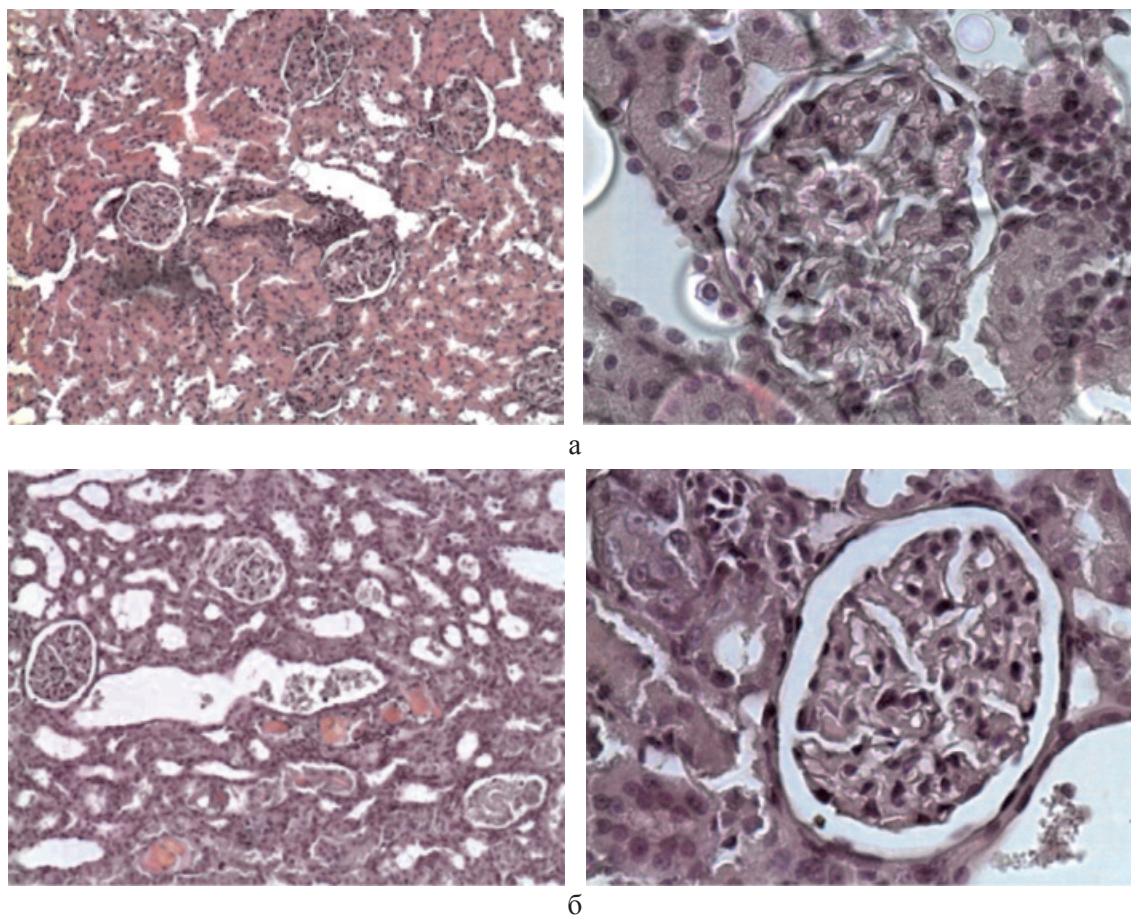


Рис. 1. Гистологическая картина ткани почек на 5 сутки после создания модели. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х300, х600: а – контрольная группа; б – опытная группа

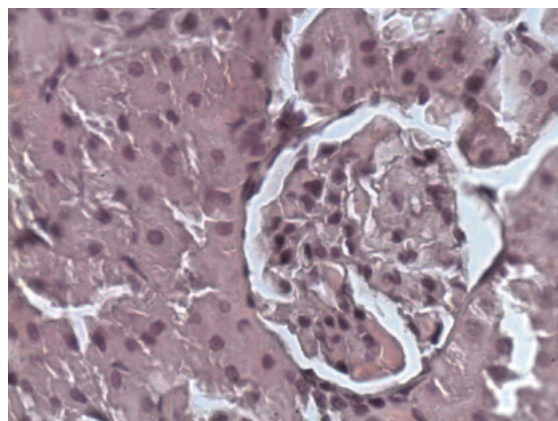
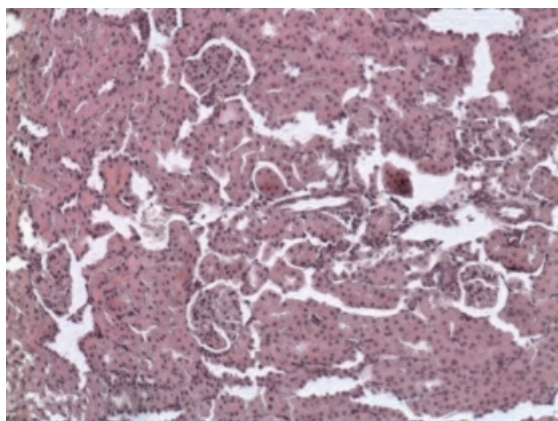
У всех животных с глицериновым нефритом отмечались выраженные нарушения функций почек в виде резкого изменения клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, креатинемии и протеинурии [4].

На фоне дизурических явлений отмечались выраженные изменения морфологии почек. Так, на 3 сутки у животных и опытной, и контрольной групп выявляются признаки воспаления и дезорганизации гистологических структур почек в виде воспалительной инфильтрации, очагового фибриноидного набухания стенок клубочковых капилляров, сужение просвета сосудов. Клетки эндотелия сосудов мелкие, с гиперхромными ядрами и узкой полоской цитоплазмы. Выявляются признаки гидropической дистрофии клеток эпителия канальцев: набухание их цитоплазмы, ядра смещены к базальной мембране, бедно окрашены. Просвет канальцев сужен, местами отмечается слущивание эпителия.

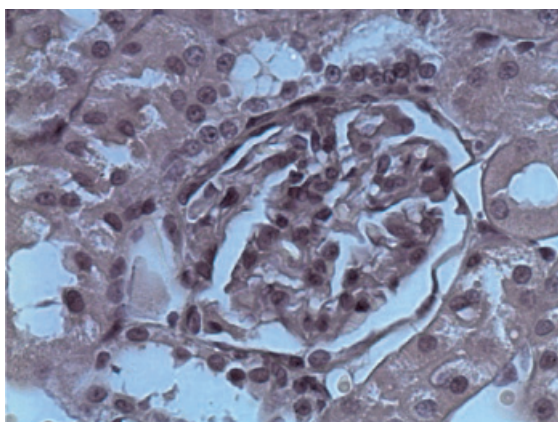
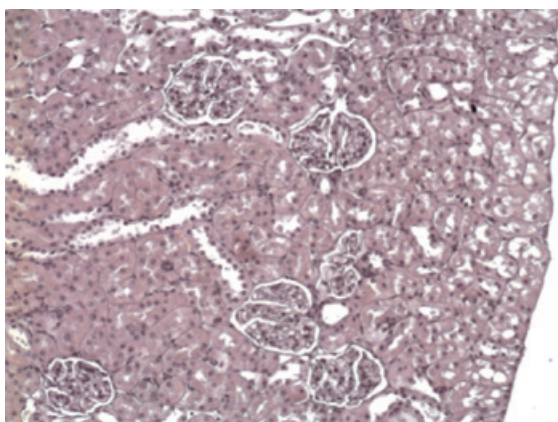
На 5 сутки у животных контрольной группы отмечаются более выраженные морфологические изменения почек. Так, характерен отек интерстиция, сопровождающийся

воспалительной инфильтрацией коркового и мозгового вещества. Отчетливо отмечаются признаки плазматического пропитывания стенок сосудов, фибриноидное набухание и фибриноидный некроз, просветы сосудов сужены, вплоть до полной облитерации. Пространства между эндотелиоцитами и сосудами резко расширены. Выраженный отек эпителия канальцев, клетки его увеличены, цитоплазма просветлена, выраженные признаки гидropической дистрофии, вплоть до баллонной дистрофии. Просвет канальцев резко сужен или полностью закрыт (рис. 1, а). Отек клубочков, отек и закрытие канальцев подтверждают явления почечной недостаточности, проявившиеся при исследовании водовыделительной функции [4].

У опытных животных на этом сроке отмечаются подобные изменения, но они менее выражены. Так, имеет место менее выраженная гидropическая дистрофия клеток эпителия канальцев, явления баллонной дистрофии встречаются редко. Просвет канальцев сужен, но визуализируется. В просвете канальцев обнаруживаются белковые массы. Отмечаются небольшие очаги кровоизлияния (рис. 1, б)



а



б

Рис. 2. Гистологическая картина ткани почек на 7 сутки после создания модели. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х300, х600:
а – контрольная группа; б – опытная группа

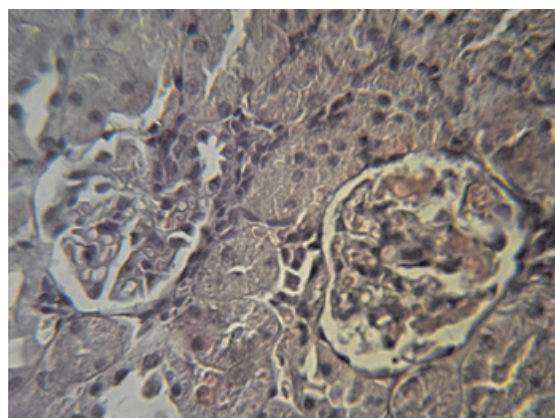
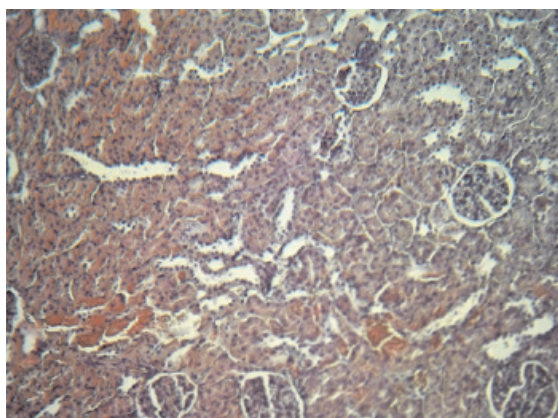
На 7 день у животных контрольной группы отмечается нарастание описанных явлений. Выраженная диффузная воспалительная инфильтрация. Отек клубочков и канальцев. Отмечаются очаги кровоизлияния, дистрофические изменения канальцев. Просвет канальцев закрыт (рис. 2, а).

При гистологическом исследовании почек животных опытной группы отмечается умеренная степень гидропической дистрофии клеток эпителия канальцев. Просветы канальцев визуализируются. Клубочки

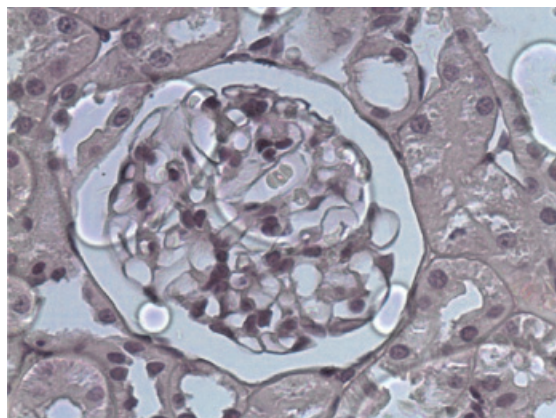
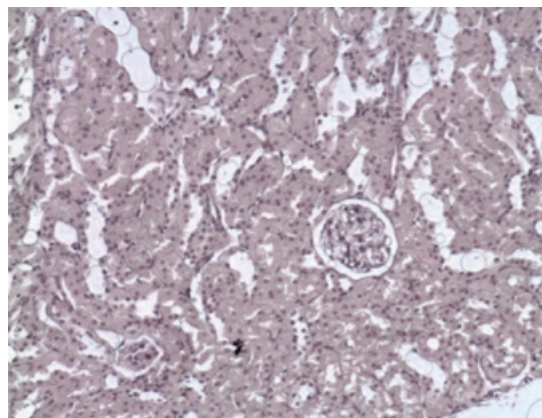
несколько отечны. Очаговая воспалительная инфильтрация (рис. 2, б).

На 10 сутки отмечались аналогичные явления. Выраженная воспалительная инфильтрация ткани почек у контрольных животных, отечный эпителий канальцев, просвет канальцев не визуализируется, некроз эпителия канальцев и эндотелия сосудов.

У животных опытной группы отмечаются менее выраженные явления дезорганизации гистологических структур, отмечается тенденция к нормализации гистологической картины.



а



б

Рис. 3. Гистологическая картина ткани почек на 14 сутки после создания модели. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х300, х600:
а – контрольная группа; б – опытная группа

На 14 сутки у животных контрольной группы отмечаются более интенсивные изменения. Характерна воспалительная инфильтрация тканей почек. Выраженный отек эпителия канальцев, закрытие их просвета. Фибриноидный некроз артериол и капиллярных петель клубочков, отек стромы, кровоизлияния, дистрофические изменения канальцев и, как следствие, склероз почечной ткани (рис. 3, а).

У опытных животных на этом сроке отмечаются умеренные явления гидропиче-

ской дистрофии клеток эпителия канальцев. Просветы канальцев хорошо визуализируются. Менее выраженные, чем на предыдущих сроках, повреждения клубочков. Признаков воспалительной инфильтрации не отмечается (рис. 3, б).

Выводы

1. Однократное внутримышечное введение 50% раствора глицерина крысам линии Wistar в дозе 0,8 мл/100 г веса вызывает развитие токсического нефрита с нарушением

основных процессов мочеобразования и выраженными морфологическими изменениями ткани почек в виде воспалительной инфильтрации, очагового фибриноидного набухания стенок клубочковых капилляров, сужения просвета сосудов, дистрофии клеток эпителия канальцев.

2. Опытные животные, перенесшие трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток плаценты человека в дозе 1 млн клеток в 1 мл физиологического раствора внутривенно, характеризуются менее выраженными морфологическими изменениями почечной ткани, по сравнению с контрольной группой, и имеют тенденцию к нормализации гистологической картины.

Работа выполнена за счет средств Гранта для государственной поддержки научных исследований в Республике Северная Осетия-Алания по договору № 5 от 18.09.14.

Список литературы

1. Кониева А.А., Холоденко И.В., Шрагина О.А., Холоденко Р.В., Бурунова В.В., Бибаева Л.В., Ярыгин К.Н., Ярыгин В.Н. Функциональная оценка мезенхимальных стволовых клеток, меченных магнитными микрочастицами, in vitro и анализ их распределения в организме после трансплантации // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2010. – № 3. – С. 147–153.

2. Джиоев И.Г., Фидарова А.М. Некоторые особенности функции и морфологии почек крыс в условиях различных моделей экспериментальной почечной недостаточности // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV. – № 1. – С. 38–39.

3. Плахтий Л.Я., Еналдиева Д.А., Бибаева Л.В., Кониева А.А., Дзахова Г.А., Цховребов А.Ч. Хроническое токсическое действие фториды натрия на функции почек крыс в эксперименте // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 11 (часть 4). – Р. 696–700.

4. Цебоева А.А., Кокаев Р.И., Бибаева Л.В., Оганесян Д.Х., Маликиев И.Е., Гуцаева Э.А., Ислаев А.А. Возможности применения клеточной терапии на фоне токсического нефрита // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (часть 7). – С. 1394–1398.

5. Bruno S., Grange C., Deregibus M.C., et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009 May. – № 20(5). – Р. 1053–67.

6. Chen Y.T., Sun C.K., Lin Y.C., et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell protects kidneys against ischemia-reperfusion injury through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction // J. Transl. Med. – 2011 May. – № 5; 9. – Р. 51.

7. Uchimura H., Marumo T., Takase O., et al. Intrarenal injection of bone marrow-derived angiogenic cells reduces endothelial injury and mesangial cell activation in experimental glomerulonephritis // J Am Soc.Nephrol. – 2005 Apr. – № 16(4). – Р. 997–1004.

References

1. Konieva A.A., Holodenko I.V., Shragina O.A., Holodenko R.V., Burunova V.V., Bibaeva L.V., Jarygin K.N., Jarygin V.N. Funkcional'naja ocenka mezenhimal'nyh stvolovyh kletok, mechennyh magnitnymi mikrochasticami, in vitro i analiz ih raspredelenija v organizme posle transplantacii // Kletochnye tehnologii v biologii i medicine. 2010. no. 3: 147–153.

2. Dzhioev I.G., Fidarova A.M. Nekotorye osobennosti funkcii i morfologii почек krysv v uslovijah razlichnyh modelej jekperimental'noj pochechnoj nedostatochnosti // Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2008. T. XV. no. 1. pp. 38–39.

3. Plahtij L.Ja., Enaldieva D.A., Bibaeva L.V., Konieva A.A., Dzhahova G.A., Chovrebov A.Ch. Hronicheskoe toksicheskoe dejstvie ftorida natrija na funkcii почек krysv v jeksperimente // Fundamental'nye issledovanija. no. 11 (chast' 4), 2013. 696–700.

4. Ceboeva A.A., Kokaev R.I., Bibaeva L.V., Oganjesjan D.H., Malikiev I.E., Gucaeva Je.A., Islaev A.A. Vozmozhnosti primenenija kletochnoj terapii na fone toksicheskogo nefrita // Fundamental'nye issledovanija. 2014. no. 10 (chast' 7).

5. Bruno S., Grange C., Deregibus M.C., et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury // J. Am. Soc. Nephrol. 2009 May; 20(5): 1053–67.

6. Chen Y.T., Sun C.K., Lin Y.C., et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell protects kidneys against ischemia-reperfusion injury through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction // J. Transl. Med. – 2011 May. 5;9:51.

7. Uchimura H., Marumo T., Takase O., et al. Intrarenal injection of bone marrow-derived angiogenic cells reduces endothelial injury and mesangial cell activation in experimental glomerulonephritis // J Am Soc.Nephrol. 2005 Apr; 16(4): 997–1004.

Рецензенты:

Албегова Ж.К., д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ;

Джиоев И.Г., д.м.н., профессор, заведующий ЦНИЛ, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 27.12.2014.

УДК 616.8-002.6

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЗДНЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Бичун Е.А., Чухловина М.Л., Заславский Д.В., Егорова Ю.С., Пархоменко С.И.
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: katyabi@mail.ru

Цель настоящего исследования – изучение особенностей клиники позднего нейросифилиса. Диагностика нейросифилиса проводилась на основании результатов неврологического обследования, консультации дерматовенеролога, окулиста и серологического обследования. Проводилось нейропсихометрическое тестирование: использовались краткая шкала оценки психического статуса – КШОПС, батарея лобной дисфункции. Обследовано 43 пациента с поздним нейросифилисом (мужчин – 29, женщин – 14) в возрасте от 25 до 78 лет – мужчины, от 28 до 70 лет – женщины. Сифилитические менингиты выявлены у 8 человек (мужчин – 4, женщин – 4). Поздний нейросифилис проявлялся менинговаскулярными формами у 7 больных (мужчин – 4, женщин – 3). Асимптомный нейросифилис выявлен у одной пациентки. Табопаралич встречался у 9 пациентов (2 женщины и 7 мужчин). Прогрессирующий паралич диагностирован у 11 пациентов (8 мужчин и 3 женщины). Спинальная сухотка встречалась у 7 пациентов (у 6 мужчин и одной женщины). Из 43 обследованных пациентов только у одного пациента наблюдались специфические проявления сифилиса на коже и слизистых. Проведённое психометрическое обследование показало: по КШОПС почти у трети больных выявлена деменция легкой степени выраженности. Среди пациентов с деменцией преобладали больные с паренхиматозными формами нейросифилиса.

Ключевые слова: поздний нейросифилис, клинические особенности, когнитивные нарушения

CLINICAL FEATURES OF LATE NEUROSYPHILIS AT PRESENT STAGE

Bichun E.A., Chuklovina M.L., Zaslavskiy D.V., Egorova Y.S., Parkhomenko S.I.
Sankt-Petersburg State Pediatric Medical University of Healthcare of the Russian Federation,
Sankt-Petersburg, e-mail: katyabi@mail.ru

The study included clinical examination in cases of late neurosyphilis. The diagnosis of neurosyphilis was based on results of standard neurological examination, as well as consulting by dermatovenereologist and ophthalmologist, and appropriate serological testing. Cognitive functions were estimated by means of MMSE and Frontal Assessment Battery test panels. Forty-three patients with late neurosyphilis were enrolled into the study, including 29 males (25 to 78 years old), and 14 females (28 to 70 years old). Eight patients with syphilitic meningitis were exposed (males, 4; females, 4). Seven patients with meningovascular forms (males, 4; females, 3) were under study. One patient (female) with asymptomatic neurosyphilis was exposed. Eleven patients with progressive palsy (males, 8; females, 3) were under study. Seven patients with amyelotrophy were exposed (males, 6; females, 1). Only one patient of 43 exhibited specific skin and mucous manifestations of syphilis. Almost a third of the patients had the moderate dementia by MMSE. Among patients with the dementia, patients with the parenchymatous neurosyphilis dominated.

Keywords: late neurosyphilis, clinical features, cognitive impairment

В России в течение последнего десятилетия на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом увеличилось количество скрытых форм. Результатом этого стало увеличение числа случаев нейросифилиса [3, 9, 12]. По мнению многих авторов, в связи с особенностями статистического учета форм нейросифилиса, отсутствием единых подходов к ведению больных с положительными серологическими реакциями на сифилис в настоящее время наблюдается значительный недоучет заболеваемости нейросифилисом [3, 6, 7]. С 2002 года в структуре нейросифилиса отмечается преобладание поздних форм [3, 5, 4, 9]. При этом клинические проявления позднего нейросифилиса существенно изменились: преимущественно встречаются оболочечные и менинговаскулярные формы, а паренхиматозные формы часто носят малосимптомный характер.

Симптомы, выявляемые при паренхиматозных формах позднего нейросифилиса, неспецифичны: происходит многоочаговое поражение нервной системы, проявляющееся парезами, атаксией, нарушением функций тазовых органов, возможен дебют заболевания изолированными когнитивными расстройствами, патогномичный симптом Аргайла Робертсона (отсутствие реакции зрачков на свет при сохраненной аккомодации и конвергенции) часто отсутствует. Возможно сочетанное проявление разных форм заболевания [3, 8, 10, 11, 14]. Вследствие вышеуказанных особенностей диагностика позднего нейросифилиса стала достаточно затруднительной.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании выполнялось изучение клинических проявлений позднего нейросифилиса

у пациентов, наблюдавшихся в Ленинградском областном центре специализированных видов медицинской помощи (ЛОЦ) с 2011 по 2013 годы. Диагностика нейросифилиса проводилась на основании жалоб, анамнестических данных, неврологического и дерматовенерологического обследования, серологического исследования ликвора. Пациентам проводилось нейропсихометрическое тестирование: использовались краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест «Батарея лобной дисфункции», тест «Рисование часов», тест Маттиса, тест «Информация – память – концентрация», для выявления депрессии использовались шкала депрессий Центра эпидемиологических исследований и шкала депрессии Монтгомери – Асберга.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследовано 43 пациента с поздним нейросифилисом (мужчин – 29, женщин – 14). Возраст пациентов составил от 25 до 78 лет – мужчины (медиана – 52), от 28 до 70 лет – женщины (медиана – 42). Большинство обследованных больных были трудоспособного возраста: до 45 лет – 10 пациентов, от 45 до 60 лет – 26, старше 60 лет – 7 пациентов. Из всех пациентов 24 пациента на момент обследования были работающими. Следует подчеркнуть, что из 43 пациентов только у одного наблюдались специфические проявления сифилиса на коже и слизистых. 4 пациента (мужчины) страдали гепатитом С, у двух пациентов выявлены гепатит С и В-23. Нарушения зрочковой иннервации в виде анизокории и/или ослабления фотореакции выявлялись у 33 из 43 пациентов с поздним нейросифилисом, патогномичный для него симптом Аргайла Робертсона отмечался только у 28 больных. Следует отметить, что вышеуказанные симптомы встречались с одинаковой частотой как у больных с менингеальными и менингovasкулярными формами, так и у больных с паренхиматозными формами, что соответствует данным, полученным в работе [11]. Обследование позволило выявить специфический серозный менингит у 8 человек (среди них мужчин – 4, женщин – 4). Пациенты с менингитом предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, снижение зрения, слуха. В неврологическом статусе отмечалось нарушение зрочковой иннервации. Важно отметить, что у всех больных сифилитическим менингитом отсутствовали менингеальные симптомы. Вышеуказанные особенности течения сифилитического менингита часто приводят к поздней диагностике заболевания [8]. При оценке когнитивных функций по КШОПС у 5 пациентов с серозным менингитом отмечались умеренные когнитивные нарушения, у одного пациента выявлена деменция

легкой степени выраженности (у здоровых людей количество баллов по КШОПС составляет от 28 до 30, 24–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 19–23 балла – деменция легкой степени выраженности, 11–18 баллов – деменция умеренной степени выраженности, 0–10 баллов – тяжелая деменция). По тесту «Батарея лобной дисфункции» у 4 пациентов выявлены умеренные когнитивные нарушения (норма для теста «Батарея лобной дисфункции» – 17–18 баллов, 12–16 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 11 баллов и менее – деменция лобного типа). Суммарный балл по тесту «Рисование часов» колебался от 8 до 10 (медиана – 9) при норме 10 баллов. Суммарный балл по тесту «Информация – память – концентрация» в данной группе пациентов составлял от 24 до 32 баллов (медиана – 27, максимально возможное количество баллов по данному тесту – 32 балла, чем меньше балл, тем значительнее нарушение памяти и внимания), суммарный балл по тесту Маттиса от 73 до 83, медиана – 78 (максимально возможное количество баллов по тесту Маттиса – 84). Таким образом, у пациентов с сифилитическим менингитом преобладали умеренные когнитивные нарушения. У пациента с деменцией легкой степени выраженности анамнез был отягощен употреблением в прошлом героина в течение 7 лет и наличием В-23. Поздний нейросифилис проявлялся менингovasкулярными формами у 7 больных (мужчин – 4, женщин – 3). Среди них острые нарушения мозгового кровообращения диагностированы у 4 пациентов (у 3 мужчин и 1 женщины), в левом каротидном бассейне у мужчин и в вертебрально-базилярном бассейне у женщины. Пациенты предъявляли жалобы на головную боль, шаткость при ходьбе. В неврологическом статусе у больных с менингovasкулярным сифилисом выявлялись речевые нарушения (дизартрия), правосторонняя или левосторонняя пирамидная симптоматика и двухсторонняя мозжечковая симптоматика.

При проведении психометрического тестирования по КШОПС у двух пациентов выявлены умеренные когнитивные нарушения, у двух пациентов – деменция легкой степени выраженности. По шкале «Батарея лобной дисфункции» у одного пациента определялась деменция лобного типа и у 4 пациентов – умеренные когнитивные нарушения. Суммарный балл по тесту «Рисование часов» колебался от 3 до 10 баллов (медиана – 10). По тесту «Информация – память – концентрация» суммарный балл составил от 15 до 32 баллов (медиана – 25), по тесту Маттиса – от 69 до 82 баллов (ме-

диана – 78). Асимптомный нейросифилис выявлен у одной пациентки. Больная была направлена на обследование в ЛОЦ после выписки из гинекологического отделения, куда пациентка обратилась в связи с обильными месячными. Во время нахождения в гинекологическом отделении у больной впервые были выявлены положительные результаты серологического исследования крови на сифилис. В ЛОЦ пациентка была осмотрена неврологом. Общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика у больной отсутствовали. В связи с неустановленными сроками начала заболевания для исключения сифилитического поражения нервной системы пациентке была выполнена люмбальная пункция. Общий анализ ликвора: цитоз 5/3 лимфоцитарный, белок 0,31 г/л. Серологическое исследование ликвора: RW4+ с трепонемным антигеном, МР(-), РИФабс.4+, РИТ4+66%. Таким образом, асимптомный нейросифилис был диагностирован только на основании результатов серологического исследования ликвора. Табопаралич встречался у 9 пациентов (2 женщины и 7 мужчин). При поступлении больные жаловались на повышенную утомляемость, снижение памяти. В неврологическом статусе у пациентов данной группы отмечались эмоциональная лабильность, нарушение зрачковой иннервации, правосторонняя или левосторонняя пирамидная симптоматика, двухсторонняя мозжечковая симптоматика. 3 пациента перенесли ОНМК (двое мужчин и одна женщина). У мужчин был диагностирован ишемический инсульт в правом каротидном бассейне, у женщины – в вертебрально-базилярном бассейне. По результатам психометрического тестирования по КШОПС у пяти пациентов из девяти выявлены умеренные когнитивные нарушения и у двух пациентов выявлена деменция легкой степени выраженности. У одного из пациентов с деменцией в анамнезе отмечалось в прошлом злоупотребление алкоголем. По шкале «Батарея лобной дисфункции» у трех пациентов выявлены умеренные когнитивные нарушения и у трех пациентов – деменция лобного типа. Суммарный балл по тесту «Рисование часов» у больных с табопараличом составил от 4 до 10 баллов (медиана – 7). Суммарный балл по тесту «Информация – память – концентрация» колебался от 16 до 32 баллов (медиана – 25), по тесту Маттиса – от 66 до 84 баллов (медиана – 78). Прогрессирующий паралич диагностирован у 11 пациентов (8 мужчин и 3 женщины). Пациенты предъявляли жалобы на снижение памяти, шаткость при ходь-

бе, ухудшение зрения. В неврологическом статусе выявлялись нарушения зрачковой иннервации, речевые расстройства, правосторонняя или левосторонняя пирамидная симптоматика, двухсторонняя мозжечковая симптоматика, отмечалась рассеянность, эйфоричность. У трех пациентов (мужчины) в прошлом диагностировано ОНМК в левом каротидном бассейне. Результаты психометрического тестирования: по КШОПС у 6 пациентов из 11 выявлена деменция легкой степени выраженности, у 3 пациентов – умеренные когнитивные нарушения, у оставшихся двух пациентов оценить когнитивные функции не представлялось возможным из-за речевых нарушений (последствия перенесенных ранее инсультов). По шкале «Батарея лобной дисфункции» у 6 пациентов выявлена деменция лобного типа и у двух пациентов – умеренные когнитивные расстройства. Суммарный балл по тесту «Рисование часов» составил от 4 до 10 баллов (медиана – 7), по тесту «Информация – память – концентрация» – от 15 до 28 баллов (медиана – 21), по тесту Маттиса – от 57 до 75 баллов (медиана – 68). Таким образом, деменция легкой степени выраженности определялась у половины больных в данной группе. Спинальная сухотка встречалась у 7 пациентов (у 6 мужчин и одной женщины). При осмотре у больных со спинной сухоткой были выявлены жалобы на неустойчивость при ходьбе, слабость и боль в ногах, нарушение мочеиспускания. В неврологическом статусе у пациентов выявлялись нарушение зрачковой иннервации, отсутствие коленных и ахилловых рефлексов, снижение мышечного тонуса и нарушение глубокой чувствительности в пальцах стоп, сенситивная атаксия, двухсторонняя мозжечковая симптоматика. При оценке когнитивных функций по КШОПС у трех пациентов выявлена деменция легкой степени выраженности и у двух пациентов – умеренные когнитивные нарушения. По шкале «Батарея лобной дисфункции» деменция лобного типа выявлена у одного пациента и умеренные когнитивные нарушения – у 4 пациентов. Суммарный балл по тесту «Рисование часов» колебался от 4 до 9 баллов (медиана – 8), по тесту «Информация – память – концентрация» – от до 20 до 30 баллов (медиана – 28), по тесту Маттиса – от 53 до 78 баллов (медиана – 69).

Для исключения влияния депрессивного состояния на выполнение заданий, выявляющих когнитивные расстройства, всем пациентам проводилось тестирование для выявления депрессии. Из всех обследованных пациентов по данным шкалы Центра

эпидемиологических исследований у 3 пациентов выявлена легкая депрессия, у 2 пациентов – тяжелая депрессия, По шкале Монтгомери – Асберга у 4 пациентов выявлен малый депрессивный эпизод, у 1 пациента – умеренный депрессивный эпизод. Таким образом, проведенное психометрическое обследование показало следующее. По КШОПС почти у трети больных выявлена деменция легкой степени выраженности, что согласуется с данными об увеличении количества больных поздним нейросифилисом, проявляющимся выраженными когнитивными расстройствами [8, 13, 15]. Среди пациентов с деменцией преобладали больные с паренхиматозными формами нейросифилиса. Полученные результаты указывают на зависимость выраженности когнитивного дефицита от тяжести заболевания, что соответствует результатам ранее проведенных исследований когнитивных расстройств у больных с нейросифилисом [2, 3]. Возможно, возникновение более тяжелых когнитивных нарушений у больных с паренхиматозными формами нейросифилиса связано с развитием выраженных дегенеративно-дистрофических изменений в ткани головного мозга у данной группы пациентов [3]. При выполнении МРТ головного мозга у таких пациентов, как правило, выявляется неспецифическое поражение белого вещества и коры головного мозга в виде множественных очагов гиперинтенсивного характера в режимах T2 ВИ и FLAIR. Данная МР-картина характерна также для герпетического энцефалита, что необходимо учитывать в дифференциальной диагностике нейросифилиса [8, 17]. В большинстве случаев при сборе анамнеза и при осмотре пациентов выявлялись неспецифические жалобы и минимальная неврологическая симптоматика. В последние годы многие авторы описывают случаи позднего нейросифилиса, характеризующиеся преимущественно когнитивными и поведенческими нарушениями. Эта особенность может приводить к диагностическим ошибкам, в частности к госпитализации таких пациентов в психиатрическую больницу [8, 16, 18]. Результаты исследования показали, что краткая шкала оценки психического статуса по сравнению с другими тестами является более чувствительной при оценке когнитивных расстройств у пациентов с поздним нейросифилисом. Благодаря своевременному назначению антибактериальной терапии у пациентов с поздними формами нейросифилиса возможен частичный регресс когнитивных нарушений, это связывают с уменьшением воспалительных изменений в веществе головного мозга, вы-

званных возбудителем *Treponema pallidum* [1, 16]. Приведем клинический пример. Пациентка С., 42 года, находилась на лечении в Ленинградском областном центре специализированных видов медицинской помощи (ЛОЦ). За месяц до поступления в ЛОЦ пациентка была госпитализирована в психиатрический стационар, где впервые были выявлены в крови положительные серологические реакции на сифилис. После выписки из психиатрической больницы пациентка была направлена в поликлиническое отделение ЛОЦ и далее на стационарное лечение. Диагноз направления: сифилис скрытый поздний. При поступлении в ЛОЦ пациентка предъявляла жалобы на общую слабость и ухудшение зрения. При первичном осмотре манифестные проявления сифилиса на коже и слизистых не выявлены. В неврологическом статусе отмечались монотонность речи, сглаженность правой носогубной складки, девиация языка вправо, замедленность движений, повышение мышечного тонуса и глубоких рефлексов в левых конечностях. Других общемозговых и очаговых симптомов не было. При проведении психометрического тестирования у больной по шкале «Батарея лобной дисфункции» была выявлена деменция лобного типа, по КШОПС определялись умеренные когнитивные нарушения. В связи с наличием у пациентки очаговой неврологической симптоматики и когнитивных расстройств для исключения сифилитического поражения нервной системы была выполнена люмбальная пункция, ликвор отправлен на общий анализ и на серологическое исследование. В общем анализе ликвора выявлен цитоз 20/3 с преобладанием лимфоцитов. Серологическое исследование ликвора: RW с кардиолипидным антигеном и с трепонемным антигеном 4+, МР (–), РИТ76% 4+, РИФаБс.4+. На основании объективных данных и результатов серологического обследования пациентке был выставлен диагноз: поздний нейросифилис, прогрессирующий паралич. Проведен 1-й курс антибактериальной терапии: пенициллин по 12 млн ед. внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 20 дней. На фоне проводимой терапии самочувствие больной улучшилось, речь стала более выразительной, уменьшились когнитивные расстройства. При выписке пациентке была рекомендована повторная госпитализация через две недели для прохождения второго курса лечения.

Заключение

Таким образом, увеличение количества поздних форм нейросифилиса, характери-

зующихся неспецифическими симптомами и проявляющихся преимущественно выраженными когнитивными расстройствами, требуют дальнейшего совершенствования диагностики нейросифилиса и обязательного проведения психометрического тестирования пациентов с данной патологией для своевременной коррекции интеллектуально-мнестических нарушений. В случаях развития у лиц молодого возраста энцефалопатии с когнитивными расстройствами всегда необходимо проводить дифференциальный диагноз с нейросифилисом.

Список литературы

1. Белова А.Н., Городничев П.В., Хрулев С.Е., Шаленков И.В., Балдова С.Н., Клементова И.А. Случай прогрессивного паралича как проявление позднего нейросифилиса // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 3. – С. 80–84.
2. Васильева О.А., Карпов С.М., Казиев А.Х. Когнитивные нарушения при позднем нейросифилисе // Неврологический вестник. – 2012. – Т. XLIV, № 1. – С. 10–13.
3. Васильева О.А., Кубрин Е.А., Карпов С.М., Шевченко П.П. Поздний нейросифилис как фактор когнитивных нарушений // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 2). – С. 256–259.
4. Заславский Д.В. Ведение больных с ИППП и урогенитальными инфекциями – клинические рекомендации / под ред. А.А. Кубановой. – М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2012. – 112 с.
5. Катунин Г.Л., Мелехина Л.Е., Фриго Н.В. Нейросифилис: эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 5. – С. 40–49.
6. Катунин Г.Л., Фриго Н.В., Ротанов С.В., Мелехина Л.Е., Китаева Н.В., Лесная Н.В. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 18–26.
7. Лосева О.К., Алейникова О.И., Аншуков А.В., Устьянцев Ю.Ю. Нейросифилис у больных психиатрического стационара // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 1. – С. 101–107.
8. Мироненко Т.В., Хубетова И.В., Мироненко М.О., Погорелова Г.А. Нейросифилис. Аналитическое обозрение и собственное наблюдение // Международный неврологический журнал. – 2014. – № 4(66). – С. 163–169.
9. Потехаев Н.Н., Лосева О.К., Полякова А.А., Чистякова А.А., Лебедева Г.А. Проблемы выявления, диагностики и ведения больных нейросифилисом в Москве // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 2. – С. 48–51.
10. Сюч Н.И., Полевщикова С.А., Якупов И.А., Галь И.Г., Дулин П.А. Нейросифилис в клинической практике // Клиническая медицина. – 2014. – № 4. – С. 51–53.
11. Шишов А.С., Саврасова Н.М., Титова Т.А., Куприянова Л.В., Рудометов Ю.П. Обусловленные сифилисом поражения головного и спинного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 3. – С. 14–23.
12. Юсупова Л.А., Мавлютова Г.И. Клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости сифилисом в Республике Татарстан // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 7. – С. 72–76.
13. Chandramohan Sharma, Kunal Nath, Banshi LaL Kumawat, Dinesh Khandelwal, Deepak Jain Erb's paraplegia with primary optic atrophy: Unusual presentation of neurosyphilis Case report and review of literature // Annals of Indian Academy of Neurology. – 2014. – Vol. 17, № 2. – P. 231–233.

14. Hsiu-Chun Hung, M.D.; Jin-Liang Chu, M.D.; Ti Lu, M.D. Psychotic Disorder Due to Neurosyphilis // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. – 2013. – Vol. 25, № 3. – P. E67–E68, available at: neuro.psychiatryonline.org // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences/Vol. 25/Issue2/ P. E67-E68.

15. Capoor S. Cavernous sinus syndrome: a rare complication of neurosyphilis // Internal Medicine Journal. – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 428–429.

16. Melissa Allen, D.O., Gabriel Aisenberg, M.D., Bobby Nix, M.D., William T. Regenold, M.D.C.M. c, Cheryl Person, M.D. Psychosis in neurosyphilis: an association of poor prognosis // General Hospital Psychiatry. – 2014. – Vol. 36. – P. 361. e5–361.e6, available at: www.ghpjournals.com / General Hospital Psychiatry/Vol.36/ P.361 e5- 361e6.

17. A. Mignarri U. Arrigucci, P. Coleschi, R. Bilenchi, A. Federico, M.T. Dotti Temporal lobe abnormalities in neurosyphilis // Practical Neurology. – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 449–50, available at pn.bmj.com/ Vol. 14/ Issue 6, // P.449-50.

18. Sakai Kentaro MD, PhD; Fukuda, Takahiro MD, PhD; Iwadate, Kimiharu MD, PhD; Maruyama-Maebashi, Kyoko PhD; Asakura, Kumiko MD; Ozawa, Masayoshi MD; Matsumoto, Sari MD A Fatal Fall Associated With Undiagnosed Parenchymatous Neurosyphilis // The American Journal of Forensic Medicine and Pathology. – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 4–7.

References

1. Belova A.N., Gorodnichev P.V., Khrulev S.E., Shalencov I.V., Badlova S.N., Klemenova I.A. A case of progressive palsy as a presentation of late stage of neurosyphilis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii, 2013, no.3, pp. 80–84.
2. Vasiljeva O.A., Karpov S.M., Kaziev A.H. Cognitive disorders at late neurosyphilis. Nevrologicheskyy vestnik, 2012, Vol. XLIV, no. 1, pp. 10–13.
3. Vasilyva O.A., Kubrin E.A., Karpov S.M., Shevchenko P.P. Late neurosyphilis as factor cognitive of infringements. Fundamentalnye issledovaniya, 2012, no. 4(part 2), pp. 256–259.
4. Zaslavsky D.V. Vedenie bolnih s IPPP I urogenitalnyimi infekciyami, klinicheskie rekomendacii, pod redakciyu Kubanovoy A.A., Moskva, 2012, DAKS-PRESS, pp. 112.
5. Katunin G.L., Melekhina L.Ye., Frigo N.V. Neurosyphilis: epidemiology, pathogenesis, clinical course and laboratory diagnostics. Vestnik Dermatologii I Venerologii, 2013, no. 5, pp. 40–49.
6. Katunin G.L., Frigo N.V., Rotanov S.V., Melekhina L.Ye., Kitayeva N.V., Lesnaya I.N. Analysis of the neurosyphilis incidence rate and quality of laboratory diagnostics in the Russian Federation. Vestnik Dermatologii I Venerologii, 2011, no.3, pp. 18–26.
7. Loseva O.K., Aleinikova O.I., Anshukov A.V., Ust'iantsev Yu.Yu. Neurosyphilis in the patients of a psychiatric clinic. Klinitseskaya dermatologiya i venerologiya, 2012, no. 1, pp. 101–107.
8. Mironenko T.V., Hubetova I.V., Mironenko M.O., Pogorelova G.A. Neurosyphilis. Analytical review and own clinical observation. Mezhdunarodnyy nevrologicheskyy zhurnal, 2014, Vol. 4, no. 66, pp. 163–169.
9. Potekaev N.N., Loseva O.K., Poliakova A.A., Chistiakova T.V., Lebedeva G.A., The problem of detection, diagnostics, and treatment of patients with neurosyphilis (NS) in the city of Moscow. Klinitseskaya dermaologiya i venerologiya, 2012, no.2, pp. 48–51.
10. Syuch N.I., Polevshchikova S.A., Yakupov I.A., Gal I.G., Dulin P.A. Neurosyphilis in clinical practice. Cliniteskaya medicina, 2014, no. 4, pp. 51–53.
11. Shishov A.S., Savrasova N.M., Titova, T.A., Kupriyanova L.V., Rudometov Yu.P. Brain and spine cord lesions caused by syphilis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii, 2014, no.3, pp. 14–23.

12. Yusupova L.A., Mavlyutova G.i. Clinico-epidemiological analysis of syphilis in Tatarstan. *Mezhdunarodnyy zhurnal aexperimental'nogo obrazovaniya*, 2013, no.7, pp. 72–76.
13. Chandramohan Sharma, Kunal Nath, Banshi LaL. Kumawat, Dinesh Khandelwal, Deepak Jain Erb's paraplegia with primary optic atrophy: Unusual presentation of neurosyphilis Case report and review of literature. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2014, Vol.17, no. 2, pp. 231–233.
14. Hsiu-Chun Hung, M.D.; Jin-Liang Chu, M.D.; Ti Lu, M.D. Psychotic Disorder Due to Neurosyphilis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2013, Vol. 25, no. 3, pp. E67-E68, available at: [neuro.psychiatryonline.org/The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences/Vol. 25/ Issue2/](http://neuro.psychiatryonline.org/TheJournalofNeuropsychiatryandClinicalNeurosciences/Vol.25/Issue2/) pp. E67-E68.
15. Kapoor S. Cavernous sinus syndrome: a rare complication of neurosyphilis. *Internal Medicine Journal*, 2014, Vol. 44, no. 4, pp. 428–429.
16. Melissa Allen D.O., Gabriel Aisenberg M.D., Bobby Nix M.D., William T. Regenold, M.D.C.M. c, Cheryl Person, M.D. Psychosis in neurosyphilis: an association of poor prognosis. *General Hospital Psychiatry*, 2014, Vol. 36, pp. 361.e5–361.e6, available at: [www.ghpjournals.com/ General Hospital Psychiatry/Vol.36/ pp.361 e5- 361e6](http://www.ghpjournals.com/GeneralHospitalPsychiatry/Vol.36/pp.361e5-361e6).
17. Mignarri A., Arrigucci U., Coleschi P., Bilenchi R., Federico A., Dotti M.T. Temporal lobe abnormalities in neurosyphilis. *Practical Neurology*, 2014, Vol. 14, no.6 pp. 449–50, available at: [pn.bmj.com/ Vol. 14/ Issue 6, // pp. 449-50](http://pn.bmj.com/).
18. Sakai, Kentaro M.D., PhD; Fukuda, Takahiro M.D., PhD; Iwadate, Kimiharu M.D., PhD; Maruyama-Maebashi, Kyoko PhD; Asakura, Kumiko M.D.; Ozawa, Masayoshi M.D.; Matsumoto, Sari M.D. A Fatal Fall Associated With Undiagnosed Parenchymatous Neurosyphilis. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 2014. Vol 35, no. 1, pp. 4–7.

Рецензенты:

Чутко Л.С., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией коррекции психического развития и адаптации, ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург;
Горланов И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 611-018.13:616.61-006

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НУКЛЕОЛЯРНОГО АППАРАТА И БЕЛКА НУКЛЕОФОЗМИНА (B23) ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ И МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПОЧКИ

¹Бобров И.П., ¹Черданцева Т.М., ¹Климачев В.В., ²Лазарев А.Ф., ²Авдалян А.М.,

¹Долгатов Ю.А., ¹Самарцев Н.С., ¹Лапштаев В.А., ¹Попов В.А.

¹ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»,

Барнаул, e-mail: drakon@agmu.ru;

²Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, e-mail: ashot_avdalyan@mail.ru

В работе авторы провели анализ особенностей параметров нуклеолярного аппарата и экспрессии белка нуклеофозмина (B23) в опухолевых клетках при локализованном и метастатическом почечно-клеточном раке. Исследовано 103 почки, резецированных по поводу рака, метастазы были выявлены в 16 случаях. С помощью серебрения по методу Dascal Y. et al (1980) проводили анализ параметров ядрышек: среднего количество ядрышек на 1 ядро; среднее количество фибриллярных центров (ФЦ) на 1 ядро; среднее количество кольцевидных (КЯд), переходных (ПЯд) и нуклеолонемных (НЯд) морфофункциональных типов ядрышек на 1 ядро и среднее количество ФЦ на 1 ядрышко. Экспрессию белка нуклеофозмина выявляли иммуногистохимическим методом. Показано, что все параметры нуклеолярного аппарата и экспрессия белка нуклеофозмина (B23) были достоверно выше в клетках метастатического рака по сравнению с локализованным. Изучение нуклеолярной активности и экспрессия белка нуклеофозмина в опухолевых клетках в первичной карциноме может быть использовано при оценке риска развития метастазов в регионарные лимфотические узлы на дооперационном этапе, планирования объема хирургического лечения и прогнозирования течения рака почки.

Ключевые слова: ядрышко, нуклеофозмин, рак почки

MORPHOFUNCTIONAL ACTIVITY OF NUCLEOLAR APPARATUS AND PROTEIN NUCLEOPHOSMIN/B23 FOR LOCALIZED AND METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

¹Bobrov I.P., ¹Cherdantseva T.M., ¹Klimachev V.V., ²Lazarev A.F., ²Avdalyan A.M.,

¹Dolgatov A.Y., ¹Samartsev N.S., ¹Lapshtaev V.A., ¹Popov V.A.

¹Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: drakon@agmu.ru;

²Altai branch of Russian Oncologic Research Center named after N.N. Blokhin,

Barnaul, e-mail: ashot_avdalyan@mail.ru

In this paper the authors have analyzed the features of nucleolar parameters and protein expression of nucleophosmin (B23) in tumor cells in localized and metastatic renal cell carcinoma. Was studied 103 kidney resected with cancer, metastases were found in 16 cases. With silvering method Dascal Y. et al (1980) conducted an analysis of parameters of nucleoli. Medium number nucleoli in one core; the medium number of fibrillar centers (FC) in 1 core; the average number of annular, transitional and nucleolonemic morphofunctional types of nucleoli in 1 core and the average number of FC in 1 nucleolus. Protein expression of nucleophosmin was detected by immunohistochemistry method. It is shown that all parameters nucleolar apparatus and protein expression of nucleophosmin (B23) were significantly higher in metastatic cancer cells compared with localized. Study nucleolar activity and protein expression of nucleophosmin in tumor cells in primary carcinoma may be used when assessing the risk of metastasis in regional lymph nodes on preoperative planning of surgical treatment and prognosis of renal cell carcinoma.

Keywords: nucleolus, nucleophosmin, renal cell carcinoma

Ядрышко – это самая динамичная структура клетки, и каждый его морфологический тип отражает уровни трех основных процессов, связанных с биогенезом рибосом: синтез прерибосомальной РНК, процессинг и миграцию рибонуклеопротеидных частиц в нуклеоплазму [8]. Для дифференцированных интерфазных клеток наиболее характерны ядрышки кольцевидного типа, а для активно пролиферирующих и синтезирующих – нуклеолонемные нуклеолы. Промежуточное положение между кольцевидными и нуклеолонемными типами занимают нуклеолы переходного типа [1].

Способность к ассоциации ядрышковых организаторов, наряду с амплификацией рибосомных генов, приводит к образованию функционально активных типов ядрышек из менее активных, путем их слияния [3]. Одним из основных признаков уровня морфофункциональной активности ядрышка является количество фибриллярных центров (ФЦ). Так, для кольцевидного ядрышка характерен один крупный ФЦ, для нуклеолонемного 5 и более ФЦ, а для переходного типа – промежуточное количество ФЦ (от 2 до 4).

Белок нуклеофозмин (B23) является мультифункциональным протеином и по современным данным – это основной аргентофильный белок ядрышка. Морфофункциональная активность белка B23 тесно взаимосвязана с регуляцией клеточного цикла. Данный белок слабо экспрессируется покоящимися клетками (в фазе G0), но его количество начинает увеличиваться сразу же после стимуляции клеток к делению и прогрессивно возрастает вплоть до G2-периода [14].

Морфофункциональная активность нуклеолярного аппарата клеток при метастазировании исследована в опухолях некоторых локализаций [5, 6, 15, 11]. Так, данными Toshikazu Matsuo (1993) показано, что при раке желудка количество ядрышковых организаторов увеличивалось в опухолях, которые имели метастазы в регионарные лимфатические узлы. Гиперэкспрессия нуклеофозмина была взаимосвязана с наличием метастазов при раке толстой кишки, плоскоклеточной карциноме полости рта [12, 10]. В то же время при раке желудка при наличии метастазов в первичной опухоли наблюдали уменьшение экспрессии нуклеофозмина [13].

Исследования активности нуклеолярного аппарата клеток первичной опухоли рака почки при метастазировании в литературе нами не обнаружено.

Целью исследования настоящей работы явилось изучение морфофункциональной активности нуклеолярного аппарата опухолевых клеток локализованного и метастатического почечно-клеточного рака почки (ПКР).

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили 103 почки, резецированные по поводу рака в Алтайском филиале РОНЦ им. Блохина РАМН. Регионарные и отдаленные метастазы были обнаружены в 16 случаях. Средний возраст больных составил $59,1 \pm 0,9$ лет. Мужчин было 49 (47,6%), женщин – 54 (52,4%). Выполняли гистохимическое и иммуногистохимическое окрашивание ядрышковых организаторов. Гистохимическое окрашивание ядрышек проводили по методу Daskal Y., et al., 1980 [9] в нашей модификации [2]. Докраску ядра осуществляли 1% раствором метилового зеленого. Высчитывали следующие параметры нуклеолярного аппарата: среднее количество ядрышек на 1 ядро; среднее количество ФЦ на 1 ядро; среднее количество кольцевидных (КЯд), переходных (ПЯд) и нуклеолонемных (НЯд) морфофункциональных типов ядрышек на 1 ядро и среднее количество ФЦ на 1 ядрышко.

Иммуногистохимическое исследование нуклеофозмина (B23) проводили с применением моноклональных антител – nucleophosmin p/B23, клон mouse mAb23 (фирма «Labvision»). Оценивали интегральную оптическую плотность нуклеофозмина

в ядрышке с использованием системы компьютерного анализа изображений, состоящей из микроскопа Leica DME, цифровой камеры Leica EC3 (Leica Microsystems AG, Германия), персонального компьютера и программного обеспечения ВидеоТест-Морфология 5.2. Количество белка B23 выражали в условных единицах (у.е.).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.0. При сопоставлении средних величин использовали критерий значимости Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Коррелятивные взаимоотношения оценивали с помощью критерия Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

При окраске нитратом серебра ядрышки опухолевых клеток имели коричневатую окраску, на фоне которой были четко видны ФЦ в виде округлых или продолговатых гранул черного цвета.

Результаты исследования показали, что в клетках локализованного рака количество ядрышек составило $1,5 \pm 0,02$, а в опухолях с наличием метастазов число ядрышек достоверно возрастало до $1,9 \pm 0,05$ на 1 ядро ($p = 0,0000001$) (таблица).

При рассмотрении морфофункциональных типов ядрышек показано, что количество КЯд в клетках локализованных опухолей составило $26,5\% \pm 2,5$, а в метастатических оно достоверно уменьшалось до $5,0\% \pm 1,4$ ($p = 0,0001$) (рис. 1). Уменьшение числа КЯд коррелировало с наличием метастазов ($r = -0,40$; $p = 0,0001$).

Число ПЯд в локализованных опухолях составило $48,8\% \pm 2,6$, а в метастатических оно было равно $22,9\% \pm 3,6$ ($p = 0,00002$). Количество ПЯд было взаимосвязано с наличием метастазов ($r = -0,44$; $p = 0,0001$). Число ФЦ в ПЯд локализованных опухолей составило $2,8 \pm 0,02$, в метастазирующих оно увеличивалось до $3,0 \pm 0,05$ ($p = 0,02$).

Содержание НЯд в локализованных опухолях было равно $24,7\% \pm 3,4$, а в метастатических оно возрастало до $72,1\% \pm 4,05$ ($p = 0,0000001$) (рис. 1). Возрастание содержания НЯд в ядрах клеток опухолей коррелировало с наличием метастазов ($r = 0,57$; $p = 0,0001$). При этом содержание ФЦ в НЯд локализованных опухолей было равно $7,0 \pm 0,1$, а в метастазирующих опухолях оно возрастало до $12,3 \pm 0,3$ ($p = 0,001$).

В опухолях без наличия метастазов среднее число ФЦ составило $5,0 \pm 0,1$, а в метастазирующих оно достоверно возрастало до $17,5 \pm 0,4$ ($p = 0,001$) (таблица). Количество гранул серебра на 1 ядро было взаимосвязано с наличием метастазов ($r = 0,68$; $p = 0,0001$).

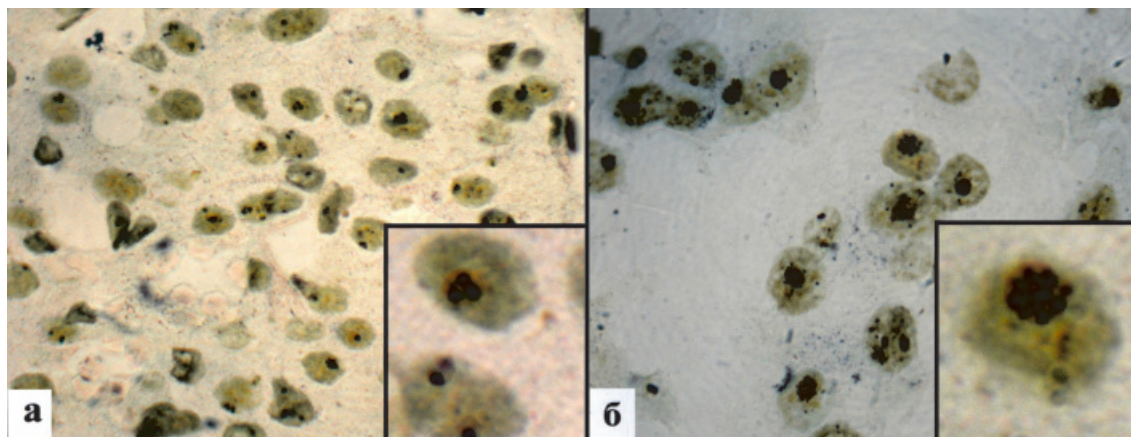


Рис. 1. Нуклеолярный аппарат локализованного и метастатического рака почки: а – ядрышки кольцевидного и переходного типов в ядрах опухолей без метастазов; б – ядрышки нуклеолонемного типа в ядрах клеток метастазирующих опухолей. Окраска нитратом серебра по Y. Daskal, докрасивание метиловым зеленым. Увеличение $\times 1000$

Параметры активности нуклеолярного аппарата опухолевых клеток ПКР
в зависимости от наличия или отсутствия метастазов

Параметры нуклеолярной активности	Наличие метастазов	
	M(0)	M(+)
Среднее число ядрышек на 1 ядро	$1,5 \pm 0,02^*$	$1,9 \pm 0,05^*$
Среднее количество КЯд на 1 ядро (%)	$26,5\% \pm 2,5^*$	$5,0\% \pm 1,4^*$
Среднее количество ПЯд на 1 ядро (%)	$48,8\% \pm 2,6^*$	$22,9\% \pm 3,6^*$
Среднее количество НЯд на 1 ядро (%)	$24,7\% \pm 3,4^*$	$72,1\% \pm 4,05^*$
Среднее количество ФЦ на 1 ПЯд	$2,8 \pm 0,02^*$	$3,0 \pm 0,05^*$
Среднее количество ФЦ на 1 НЯд	$7,0 \pm 0,1^*$	$12,3 \pm 0,3^*$
Среднее число ФЦ на 1 ядро	$5,0 \pm 0,1^*$	$12,3 \pm 0,3^*$

Примечание. * $p < 0,05$.

Для более детальной оценки морфо-функциональной активности клеток по данным серебрения ядрышковых организаторов опухолевые клетки были нами распределены на группы в зависимости от числа ФЦ. Сравнительное сопоставление распределения клеточных элементов локализованных опухолей с метастатическими в зависимости от числа ФЦ выявило принципиально различный характер их группировки. В локализованных опухолях большинство клеток (72%) имело от 1 до 5 ФЦ и 28% клеток содержали от 6 до 30 ФЦ. Гистограмма, характеризующая распределение клеток, отличалась сдвигом влево, одновышинностью и высоким пиком. Иной вид имела гистограмма карцином с наличием метастазов. Большинство клеток (99,3%) принадлежало к классам клеток, содержащих от 6 до 51 более ФЦ. Гистограмма была растянута вправо за счет клеточных элементов с большим содержанием ФЦ на 1 ядро. Другими особенностями гистограммы были многовышинность

и отсутствие высоких пиков, что является отражением широкой вариабельности клеточных элементов метастазирующих опухолей по количеству ФЦ (рис. 2).

При иммуногистохимической окраске ядрышек на белок нуклеофозмин (В23) ядрышки опухолей при локализованном ПКР окрашивались в светло-коричневый или темно-коричневый цвет. Интегральная оптическая плотность белка на 1 ядрышко при этом составила $1339,45 \pm 198,1$ у.е. При метастатическом раке почки ядрышки выглядели темно-коричневыми или черными, а оптическая плотность белка достоверно возрастала по сравнению с локализованным раком почки до $2674,45 \pm 45,6$ у.е. на 1 ядрышко (рис. 3, 4). Экспрессия нуклеофозмина (В23) коррелировала: с наличием регионарных и отдаленных метастазов ($r = 0,36$; $p = 0,01$), с числом ФЦ в ядрышках клеток ($r = 0,79$; $p = 0,0001$) и количеством НЯд в клетках опухоли ($r = 0,59$; $p = 0,002$). В наиболее активных НЯд с большим количеством ФЦ оптическая плотность белка достигала до 15779,1 у.е.

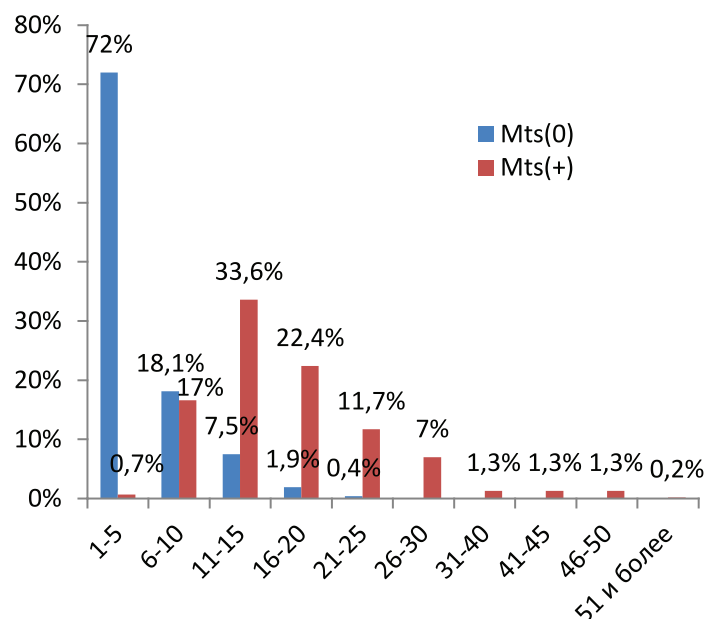


Рис. 2. Гистограмма, характеризующая распределение клеток по числу ФЦ на 1 ядро в метастазирующих Mts (+) опухолях и опухолях без метастазов Mts (-). По оси абсцисс – количество гранул серебра на 1 ядро; по оси ординат – процентное содержание клеток

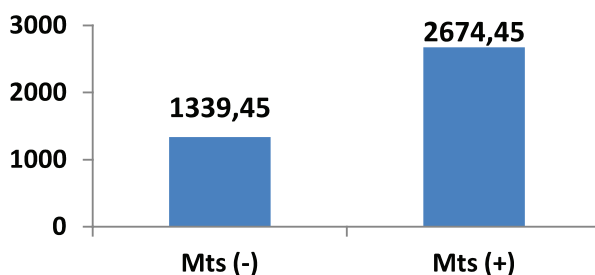


Рис. 3. Гистограмма, характеризующая интегральную оптическую плотность экспрессии белка нуклеофозмина (B23) в метастазирующих Mts (+) опухолях и опухолях без метастазов Mts (-). По оси абсцисс – наличие метастазов; по оси ординат – интегральная оптическая плотность нуклеофозмина (B23)

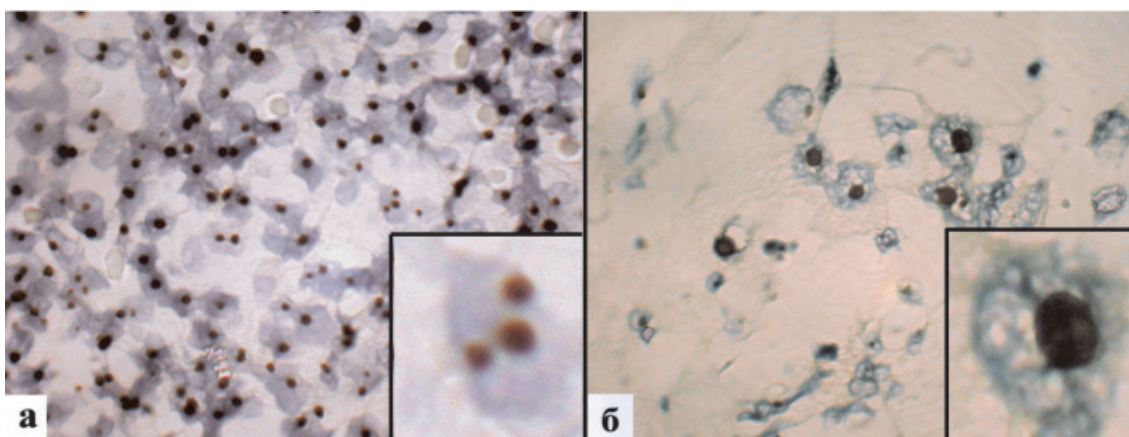


Рис. 4. Экспрессия белка нуклеофозмина (B23) в клетках локализованного и метастатического рака почки:
 а – низкая экспрессия белка нуклеофозмина (B23) в ядрышках клеток локализованного рака почки;
 б – гиперэкспрессия белка нуклеофозмина (B23) в ядрышках клеток метастатического рака почки.
 Иммуногистохимическая реакция. Увеличение $\times 1000$

Таким образом, значения показателей изученных нуклеолярных маркеров достоверно возрастали в первичных опухолях с метастазами по сравнению с локализованными новообразованиями. Констатируя данный факт, мы считаем возможным присоединиться к мнению тех авторов [4, 7], которые считают, что метастазирование злокачественных опухолей в целом и ПКР в частности осуществляется за счет определенных клонов опухолевых клеток, имеющих большую потенцию к злокачественному росту. Чем больше опухолевая клетка содержит нуклеолонемных ядрышек, ФЦ на 1 ядро и чем больше в ядрышках белка нуклеофозмина (B23), тем выше злокачественность рака почки. Широкая вариабельность клеточных популяций опухоли по активности нуклеолярного аппарата является результатом патологической эволюции опухолевых клеток при ПКР и составляет звено патогенеза селекции клеток с высоким метастатическим потенциалом. В метастазах такие пулы опухолевых клеток приобретают еще более выраженные злокачественные свойства. Поэтому нахождение субпопуляций опухолевых клеток с высокими показателями ядрышковой активности и гиперэкспрессией белка нуклеофозмина (B23) в первичной опухоли может указывать на риск развития метастазов и неблагоприятный прогноз течения заболевания. Изучение морфофункциональной активности нуклеол и экспрессии ядрышкового белка нуклеофозмина (B23) в опухолевых клетках может быть использовано при оценке риска развития метастазов на дооперационном этапе, планировании объема хирургического лечения и при прогнозировании течения почечно-клеточного рака.

Список литературы

1. Арвеладзе Ю.Р. Оценка функционального состояния эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла у белых крыс // *Морфология*. – 2001. – № 6. – С. 27–29.
2. Бобров И.П., Авдалян А.М., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Брюханов В.М., Гервальд В.Я., Долгатов А.Ю., Ковригин М.В. Модифицированный метод выявления аргирофильных белков области ядрышкового организатора на парафиновых срезах // *Морфология*. – 2010. – № 5. – С. 65–67.
3. Жданова Н.С. Слияние ядрышек и ассоциации акроцентрических хромосом в клетках человека // *Цитология*. – 1974. – № 9. – С. 1095–1099.
4. Киселева Е.Г. Гетерогенность опухоли и механизмы естественной резистентности при метастазировании // *Экспериментальная онкология*. – 1988. – № 1. – С. 3–8.
5. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Климачев В.В., Авдалян А.М. Морфометрические особенности ядрышкового аппарата клеток рака желудка при метастазировании в регионар-

ные лимфатические узлы // *Проблемы клинической медицины*. – 2005. – № 1. – С. 18–21.

6. Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Круглова Н.М. Клинико-морфологические факторы риска развития рецидива и метастазирования лейомиосаркомы тела матки // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2013. – № 1. – С. 27–33.

7. Лобанов С.В. Значение опухолевой гетерогенности в метастазировании // *Вопросы онкологии*. – 1992. – № 4. – С. 396–405.

8. Челидзе П.В., Зацепина О.В. Морфофункциональная классификация ядрышек // *Успехи современной биологии*. – 1988. – № 2. – С. 252–268.

9. Daskal Y., Smetana K., Buch H. Evidence from studies on segregated nucleoli that nucleolar silver stained proteins C23 and B23 are in fibrillar components // *Exp. Cell Res.* – 1980. – Vol. 127. – P. 285–291.

10. Coutinho-Camillo C.M., Lourenço S.V., Nishimoto I.N., Kowalski L.P., Soares F.A. Nucleophosmin, p53, and Ki-67 expression patterns on an oral squamous cell carcinoma tissue microarray // *Hum. Pathol.* – 2010. – Vol. 41. – P. 1079–1086.

11. Ikeguchi M., Katano K., Oka A., Tsujitani S., Maeta M., Kaibara N. Number of argyrophilic nucleolar organiger regions is a good indicator of lymph node metastasis in patients with esophageal carcinoma // *Langenbecks Arch. Chir.* – 1995. – Vol. 380. – P. 197–202.

12. Yang Y.F., Zhang X.Y., Yang M., He Z.H., Peng N.F., Xie S.R., Xie Y.F. Prognostic role of nucleophosmin in colorectal carcinomas // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15. – P. 2021–2026.

13. Leal M.F., Mazzotti T.K., Calcagno D.Q., Cirilo P.D., Martinez M.C., Demachki S., Assumpção P.P., Chammass R., Burbano R.R., Smith M.C. Deregulated expression of Nucleophosmin 1 in gastric cancer and its clinicopathological implications // *BMC Gastroenterol.* 2014 Jan 10;14:9. doi: 10.1186/1471-230X-14-9.

14. Sirri V., Roussel P., Gendron M.C., Hernandez-Verdun D. The amount of the two major AgNOR proteins, nucleolin and protein B23 is cell – cycle dependent // *Cytometry*. – 1997. – Vol. 28. – P. 147–156.

15. Tashikazu M. Studies on the utility of sequential staining technique using PCNA and AgNORs for assessing the degree of malignancy of gastric carcinoma // *Acta med. Nagasak.* – 1993. – Vol. 38. – P. 226–231.

References

1. Arveladze Yu.R. Otsenka funktsionalnogo sostoyaniya endoteliotsitov sosudov mikrotsirkulyatornogo rusla u belyih kryis // *Morfologiya*, 2001, no. 6, pp. 27–29.
2. Bobrov I.P., Avdalyan A.M., Cherdantseva T.M., Klimachev V.V., Lazarev A.F., Bryuhanov V.M., Gervald V.Ya., Dolgato A.Yu., Kovrigin M.V. Modifitsirovannyiy metod vyiyavleniya argirofilnyih belkov oblasti yadryshkovogo organizatora na parafinovyyih srezah // *Morfologiya*, 2010, no. 5, pp. 65–67.
3. Zhdanova N.S. Sliyanie yadryishek i assotsiatsii akrotsentricheskikh hromosom v kletkah cheloveka // *Tsitologiya*, 1974, no.9, pp. 1095–1099.
4. Kiseleva E.G. Geterogennost opuholi i mehanizmyi estestvennoy rezistentnosti pri metastazirovani // *Ekspierimentalnaya onkologiya*, 1988, no. 1, pp. 3–8.
5. Lazarev A.F., Avdalyan A.M., Bobrov I.P., Klimachev V.V., Kруглова N.M. Kliniko-morfologicheskie faktoryi riska razvitiya retsidiva i metastazirovaniya leyomiosarkomyi tela matki // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*, 2013, no. 1, pp. 27–33.
6. lazarev a.f., avdalyan a.m., bobrov i.p., klimachev v.v., kruglova n.m. kliniko-morfologicheskie faktoryi riska razvitiya

recidiva i metastazirovaniya lejomiosarkomy tela matki // onkologiya. zhurnal im. p.a. gercena., 2013, no. 1, pp. 27–33.

7. Lobanov S.V. Znachenie opuholevoy geterogennosti v metastazirovaniy // Voprosy onkologii, 1992, no. 4, pp. 396–405.

8. Chelidze P.V., Zatschina O.V. Morfofunktsionalnaya klassifikatsiya yadryishek // Uspehi sovremennoy biologii, 1988, no. 2, pp. 252–268.

9. Daskal Y., Smetana K., Buch H. Evidence from studies on segregated nucleoli that nucleolar silver stained proteins C23 and B23 are in fibrillar components // Exp. Cell Res. 1980. Vol. 127. pp. 285–291.

10. Coutinho-Camillo C.M., Lourenço S.V., Nishimoto I.N., Kowalski L.P., Soares F.A. Nucleophosmin, p53, and Ki-67 expression patterns on an oral squamous cell carcinoma tissue microarray // Hum. Pathol. 2010. Vol. 41. pp. 1079–1086.

11. Ikeguchi M., Katano K., Oka A., Tsujitani S., Maeta M., Kaibara N. Number of argyrophilic nucleolar organiger regions is a good indicator of lymph node metastasis in patients with esophageal carcinoma // Langenbecks Arch. Chir. 1995. Vol. 380. pp. 197–202.

12. Yang Y.F., Zhang X.Y., Yang M., He Z.H., Peng N.F., Xie S.R., Xie Y.F. Prognostic role of nucleophosmin in colorectal carcinomas // Asian. Pac. J. Cancer Prev. 2014. Vol. 15. P. 2021–2026.

13. Leal M.F., Mazzotti T.K., Calcagno D.Q., Cirilo P.D., Martinez M.C., Demachki S., Assumpção P.P.,

Chammas R., Burbano R.R., Smith M.C. Deregulated expression of Nucleophosmin 1 in gastric cancer and its clinicopathological implications // BMC Gastroenterol. 2014 Jan 10;14:9. doi: 10.1186/1471-230X-14-9.

14. Sirri V., Roussel P., Gendron M.C., Hernandez-Verdun D. The amount of the two major AgNOR proteins, nucleolin and protein B23 is cell – cycle dependent // Cytometry. – 1997. – Vol. 28. – P. 147–156.

15. Tashikazu M. Studies on the utility of sequential staining technique using PCNA and AgNORs for assessing the degree of malignancy of gastric carcinoma // Acta med. Nagasak. – 1993. – Vol.38. – P. 226–231.

Рецензенты:

Цеймах Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и патологической анатомии, ГБОУ ВПО АГМУ, г. Барнаул;

Высоцкий Ю.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии, ГБОУ ВПО АГМУ, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

УДК 615.015.45:616.5

К ВОПРОСУ О МАРКЕРАХ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

¹Борисов В.И., ²Копытова Т.В., ³Мудрова Л.А., ¹Чижиков Д.А.

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
Нижегород, e-mail: viborissov@mail.ru;

²Нижегородский филиал ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Нижний Новгород;

³ГБУ «Городская клиническая больница № 38» Нижегородского района, Нижний Новгород

В представленной статье обсуждается проблема формирования фармакорезистентности (ФР) при лечении больных различными хроническими заболеваниями. Особенно актуальной она становится при необходимости длительного, до 10 лет и более, лечения. Например, при хронических, тяжело протекающих дерматозах, ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом, кислотозависимых заболеваниях в гастроэнтерологии. Авторами описаны известные и доказанные механизмы развития ФР, поставлена цель выявить биохимические маркеры этого состояния. Накопление окисленно модифицированных белков и молекул средней массы является критерием формирования эндотоксикоза организма. На основании проведенных исследований этих показателей в группах больных тяжелыми хроническими дерматозами с эффективным и неэффективным результатом лечения авторами предложено использование коэффициента соотношения молекулы средней массы / окисленно-модифицированные белки ($K = \text{МСМ}/\text{ОМБ}$) в оценке фармакорезистентности при неэффективности проводимого лечения. Сопоставление полученных данных с клинической картиной заболевания позволило предположить, что значение $K = \text{МСМ}/\text{ОМБ} < 0,4$ соответствовало адекватной реакции организма больного на проводимую терапию, значение $> 0,5$ – резистентности к используемой терапии, значение от 0,4 до 0,5 – возможной резистентности к используемой терапии. В группе с тяжелым, резистентным течением заболевания возможность ФР выявлялась у 70,0% больных.

Ключевые слова: фармакорезистентность, биотрансформация, хронические распространенные дерматозы, молекулы средней массы, окисленно-модифицированные белки

TO QUESTION ON PHARMACORESISTANCE MARKERS IN CHRONIC DISEASES

¹Borisov V.I., ²Kopytova T.V., ³Mudrova L.A., ¹Chizhikov D.A.

¹Nizhny Novgorod Medical State Academy, Nizhny Novgorod, e-mail: viborissov@mail.ru;

²State Scientific Center of dermatology and cosmetology, Nizhny Novgorod;

³Municipal health care center № 38, Nizhny Novgorod

The problem of forming pharmacoresistance (PR) in the treatment of various chronic diseases is discussed. It is especially actual when long-term, up to 10 years or more treatment is needed. For example, if chronic, severe dermatoses occurring, coronary heart disease combined with diabetes, acid-dependent diseases in gastroenterology. The authors described the known and proven mechanisms of risk factors, set the goal to identify biochemical markers of this state. The accumulation of oxidized modified proteins and molecules of average weight is a criteria for the formation of endotoxemia of body. Based on the studies of these parameters in groups of patients with severe chronic dermatoses with effective and ineffective treatment outcome, the authors proposed the use of the ratio of the average molecular weight or oxidation-modified proteins ($K = \text{MSM}/\text{OMB}$) in assessing of PR in the ineffectiveness of the treatment. Comparison of the data obtained with the clinical picture of the disease led to the hypothesis that the value of $K = \text{MSM}/\text{OMB} < 0,4$ corresponds to an adequate response of the patient to treatment, the value of $> 0,5$ – resistance to therapy used with a value of from 0,4 to 0,5 – possible resistance to therapy used. In the group with severe, refractory disease course the possibility of PR was detected in 70,0% of patients.

Keywords: pharmacoresistance, biotransformation, chronic widespread dermatoses, mean mass molecules, oxidative modification proteins

Устойчивость к лекарственным средствам (лекарственная адаптация, фармакорезистентность (ФР), терапевтическая резистентность) является серьезной проблемой современной фармакологии и лекарственной терапии.

Диагностические критерии ФР – это ситуации, когда для адекватных, ранее хорошо действующих препаратов у аналогичных больных или данного больного нет ожидаемого эффекта при стандартных монотерапии или комбинации двух или нескольких лекарств.

К плохим прогностическим факторам в плане развития ФР относят: низкий ответ на первые дозы препарата, семейный анамнез, особые взаимодействия препаратов, некоторые сопутствующие заболевания.

Работы, связанные с изучением ФР, посвящены в основном исследованию терапевтической неэффективности в лечении больных с эпилептическими нарушениями [3], толерантности к антибактериальным и онкологическим лекарствам [2, 4]. Однако, в настоящее время эта проблема актуальна и для других заболеваний. В частности,

для тяжело протекающих хронических дерматозов, когда длительное многолетнее лечение приводит к значительному снижению терапевтического эффекта от применяемых препаратов, а в ряде случаев он вообще отсутствует [7]. То же самое отмечено и для кислотозависимых заболеваний в гастроэнтерологии [2]. В кардиологии подобный эффект наблюдают при лечении ишемической болезни сердца (в том числе при сочетании с сахарным диабетом) такими антиагрегантами, как аспирин и клопидогрель [10, 11, 12].

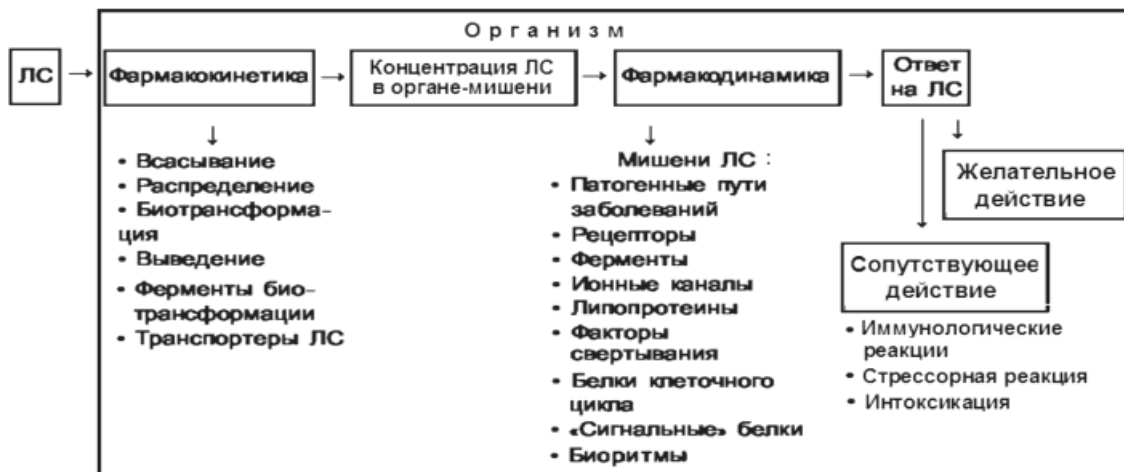
Базовой причиной развития ФР [4] может быть то обстоятельство, что фармакологическое средство является для организма ксенобiotиком, «чужеродность» которого может приводить к противодействию в виде выработки «противоядия» (специфических антител, изменения активности соответствующих ферментов, чувствительности и специфичности мембранных рецепторов и т.п.).

В основе ФР могут лежать несколько механизмов, таких как фармакокинетический, фармакодинамический, иммунологический, нейроэндокринный, хронобиологический и др. Различают истинную и псевдофармакорезистентность.

Истинная ФР обусловлена особой генетически зависимой индивидуальной нечувствительностью больного к некоторым препаратам. Эта форма ФР достаточно редка.

Псевдофармакорезистентность (ПФР) ряд авторов относят на счет стандартной терапии, в течение которой развивается феномен постепенной адаптации к используемым препаратам, обозначаемой как вторичная, генетически не обусловленная, приобретенная ФР. Она встречается в клинической практике чаще, чем истинная ФР.

Процессы усвоения лекарственного средства (ЛС) и ответа на его воздействие представлены на рисунке.



Соотношение фармакокинетики, фармакодинамики и ответа на лекарство и факторов, оказывающих на них влияние (в том числе и при фармакорезистентности).
ЛС – лекарственное средство

ПФР в гастроэнтерологии, как упоминалось выше, особенно актуальна в отношении препаратов, применяемых для лечения кислотозависимых заболеваний (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки). Имеются два основных направления в их лечении:

1) снижение кислотности в желудке и в пищеводе;

2) уничтожение (эрадикация) возбудителя *Helicobacter pylori*.

Для обоих направлений выявлена ФР; она проявляется в отсутствии положительного эффекта от лекарственного лечения, появлении новых симптомов, отрицатель-

ной динамике заживления повреждения слизистой оболочки.

Для снижения кислотности основной группой препаратов, применяемых в настоящее время, являются ингибиторы протонной помпы; родоначальник группы – омепразол. Для него и его производных существует понятие «омепразоловая резистентность», означающее поддержание кислотности в теле желудка ниже 4 на протяжении не менее 12 часов после двукратного приема стандартной дозы препарата. Такая ФР у взрослых в первые сутки приема препаратов колеблется от 25,7 до 42,4%, а на четвертые сутки – от 5,6 до 27,8% [2].

ПФР в кардиологии является большой проблемой при лечении ишемической болезни сердца и так называемой рефрактерной гипертензии [15]. То же самое наблюдается у ряда больных с тяжелым течением сердечной недостаточности, легочной гипертензией и легочно-сердечной недостаточностью [10, 13]. ПФР существенно повышает смертность больных, попытки ее преодоления заставляют искать новые пути лечения вплоть до применения нехирургических методов [9, 15].

ПФР у дерматологических больных проявляется снижением эффективности лекарственных воздействий и часто наблюдается при многолетних хронических процессах [9]. Это приводит к уменьшению сроков ремиссии заболевания и необходимости либо повышения дозы препаратов, либо назначения новых, далеко не безопасных средств.

Однако ФР на одни и те же препараты возникает не у всех больных. Поэтому актуальным является поиск маркеров, позволяющих выявить пациентов, у которых ФР разовьется с высокой долей вероятности.

Целью настоящего исследования явилось изучение и сопоставление уровня молекул средней массы и окисленно-модифицированных белков в плазме крови больных хроническими распространенными дерматозами (ХРД) как возможных маркеров ФР.

Материалы и методы исследования

Обследовано 68 больных хроническими распространенными дерматозами (ХРД), которые характеризуются значительной длительностью патологического процесса (до 20 лет и более), высокой частотой торпидности и резистентности к традиционно применяемым средствам. В группу обследованных вошли больные псориазом (ПС) и атопическим дерматитом (АД). Они были разделены на две группы. В первую, которая составила 32 человека, вошли пациенты с обычным течением заболевания и хорошим эффектом после проведенной комплексной терапии. Вторая группа включила 36 пациентов, у которых выявлялось почти универсальное поражение кожного покрова, непрерывно рецидивирующее течение, практически полное отсутствие «светлых» промежутков, недостаточная эффективность терапии метотрексатом (больные ПС), кортикостероидами (больные АД), десенсибилизирующими и антигистаминными препаратами, энтеросорбентами.

Все больные находились на стационарном лечении в отделении общей дерматологии Нижегородского филиала государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России.

В сыворотке крови больных определяли уровень молекул средней массы (МСМ) по методу [5] количество окисленно-модифицированных белков (ОМБ) по методу [1]. Рассчитывали коэффициент $K = \text{МСМ}/\text{ОМБ}$.

Статистическая обработка данных осуществлялась стандартными параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики

с применением критериев Стьюдента (t), знаков (z), Вилкоксона – Манна – Уитни, точного метода Фишера (ТМФ), χ^2 (хи-квадрат). Достоверность различий признавалась при $p < 0,05$ и ниже.

Результаты исследования и их обсуждение

Как уже говорилось выше, основные механизмы развития ФР на сегодняшний день связывают с нарушениями на уровне систем биотрансформации и транспорта лекарственных средств. Причем эти нарушения, естественно, более выражены в случаях тяжелых, длительно протекающих заболеваний, к которым относится и ряд дерматозов. Участниками системы биотрансформации и транспорта являются специализированные белки. Это ферменты биотрансформации, осуществляющие реакции 1 и 2 фаз метаболизма ксенобиотиков; гликопротеин-Р – транспортный белок, основными функциями которого являются препятствие к всасыванию ксенобиотиков и ЛС в кишечнике, предотвращение их проникновения через гисто-гематический барьер и скорейшее выведение печенью и почками; транспортеры органических ионов. Кроме этого, ряд исследователей считает, что проблема ФР может быть связана с блокированием рецепторного аппарата клеток вследствие сорбции эндогенных токсинов в виде молекул средней массы [6] или нарушением проницаемости мембран вследствие изменения соотношения фосфолипидов или модификаций белок-липидных взаимодействий за счет перекисления белков и липидов, так называемой окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов [1].

Чаще всего ЛС влияют на ферменты 1-й фазы биотрансформации – система цитохрома Р450, затем на активность глутатионтрансферазы и в меньшей степени, на функционирование гликопротеина-Р. При этом считается, что главными причинами межиндивидуальных различий фармакологического ответа являются генетические особенности пациента и совместно применяемые ЛС. Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС известна давно, понимание механизмов, связывающих генетические особенности пациента с изменением эффективности и безопасности фармакотерапии, стало возможным лишь к настоящему времени, в связи с развитием соответствующих методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека». Эти генетические факторы, как правило, представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых так или

иначе участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов. В настоящее время достаточно хорошо изучен генетический полиморфизм изоферментов системы P450, фермента глутатионтрансферазы и активно изучается генетическая детерминированность гликопротеина-P. Гликопротеин-P – рецепторный белок, который находится преимущественно в клетках слизистых оболочек органов ЖКТ и обеспечивает главный транспортный механизм выведения ЛС. Например, в случае применения дигоксина он осуществляет активную секрецию этого препарата в желчь и мочу. Снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к снижению количества гликопротеина-P в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС – субстратов гликопротеина-P. В результате у носителей определенного генотипа вероятно значительное повышение концентрации ЛС – субстратов гликопротеина-P в плазме крови, что может сопровождаться увеличением риска развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Ряд ЛС являются ингибиторами гликопротеина-P (верапамил, спиронолактон, карведилол, хинидин, противогрибковые ЛС). При этом отмечается увеличение концентрации ЛС – субстратов гликопротеина-P (за счет более полного всасывания и замедления выведения), а следовательно, увеличивается и риск развития НЛР. У гликопротеина-P имеются и индукторы (экстракт зверобоя, рифампицин и др.), повышающие его активность, при этом отмечается снижение концентрации ЛС – субстратов гликопротеина-P в плазме крови (за счет угнетения всасывания и ускорения выведения), а следовательно и недостаточная эффективность ЛС. Однако, в связи с трудоемкостью изучения этих показателей большое значение приобретают другие способы изучения биохимической основы ФР.

По результатам нашего клинико-лабораторного анализа было установлено, что в группе больных ХРД с хорошим эффектом от проведенной комплексной терапии значения коэффициента $K = \text{MCM}/\text{OMB} < 0,4$ выявлены у 62,5% обследованных. Коэффициент от 0,4 до 0,5 определялся у 18,8%, а больше 0,5 – у 18,7%. В группе больных с тяжелым, резистентным течением заболевания значения этого коэффициента больше 0,5 были у 45,0% больных, от 0,4 до 0,5 – у 25,0% и меньше 0,4 – у 30,0%. Статистическая обработка полученных данных показала высоко достоверное

распределение по группам больных ($\chi^2 = 5,73$ с одной степенью свободы; $p = 0,017$). Сопоставление полученных данных с клинической картиной заболевания позволило предположить, что значение $K = \text{MCM}/\text{OMB} < 0,4$ соответствовало адекватной реакции организма больного на проводимую терапию, значение $> 0,5$ – резистентности к используемой терапии, значение от 0,4 до 0,5 – возможной резистентности к используемой терапии. То есть в группе с тяжелым, резистентным течением заболевания возможность ФР выявлялась у 70,0% больных.

Таким образом, сопоставление уровня молекул средней массы и окисленно-модифицированных белков показало, что эти компоненты плазмы крови могут быть маркерами фармакорезистентности.

Список литературы

1. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. – СПб.: Мед. Пресса, 2006. – 398 с.
2. Ивашкин В.Т. Школа клинициста. Язвенная болезнь – история медицины. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/1783> (дата обращения: 20.10.2014).
3. Коротких М.Ю., Зенков Л. Р. Факторы фармакорезистентности эпилепсий у детей // Неврол. ж-л. – 2004. – № 6. – С. 19–25.
4. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – 144 с.
5. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Сообщение первое // Эффер. Терапия. – 1995. – № 1. – С. 60–65.
6. Сидельникова В.И. Лифшиц В.М. Эндогенная интоксикация как одна из причин фармакорезистентности. Новые подходы лабораторной диагностики // Клини. Лаб. Диагн. – 1998. – № 8. – С. 37.
7. Химкина Л.Н., Пантелеева Г.А., Копытова Т.В. Коррекция эндоинтоксикационного синдрома при дерматозах // Эксп. и клиническая дерматокосметология. – 2005. – № 6. – С. 61–64.
8. Francesco V.De. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance: An updated appraisal // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2011. – № 3. – С. 35–41.
9. Gombert-Maitland M., Bull T.M., Saggat R., Barst R.J. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension // J Am Coll Cardiol. – 2013. – № Dec 24; 62(25 Suppl). – P. 35–40.
10. Grimaldi R., Bisi M., Lonni E., Beggiato E., Valpreda A. Laboratory aspirin resistance reversibility in diabetic patients: a pilot study using different pharmaceutical formulations // Cardiovasc Drugs Ther. – 2014. – № Aug; 28(4). – P. 323–329.
11. Martínez-Quintana E., Tugores A. Clopidogrel: A multifaceted affair // J Clin Pharmacol. – 2014. – № Oct 18. doi: 10.1002/jcph. – P. 413.
12. Ndisang J.F., Rastogi S., Vannacci A. Insulin resistance, type 1 and type 2 diabetes, and related complications: current status and future perspective // J Diabetes Res. – 2014. № 2014. – P. 276–475.
13. Ogino K., Kinugasa Y., Kato M., Yamamoto K. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients with chronic heart failure // Int J Cardiol. – 2014. – № 15 – P. 398–403.

14. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management // *JAMA*. – 2014. – № 17; 312(11). – P. 1157.

15. Wuerzner G., Muller O., Erne P., Cook S. Sudano Transcatheter renal denervation for the treatment of resistant arterial hypertension: the Sshhiss ehpert consensus // *Sshhiss Med Shhkly*. – 2014. – № 20; 144. – P. 352.

References

1. Dubinina E.E. Produkty metabolizma kisloroda v funkcional'noj aktivnosti kletok. SPb.: Med. pressa. 2006. 398 p.

2. Ivashkin V.T. Shkola klinicista. Jazvennaja bolezn' istorija mediciny. [Elektronnyj resurs]. URL: <http://shhshh-shh.gastroscan.ru/literature/authors/1783> (data obrashhenija: 20.10.2014).

3. Korotkih M.Ju., Zenkov L.R. Faktory farmakorezistentnosti jepilepsij u detej // *Nevrol. zh-l*. 2004. no. 6. pp. 19–25.

4. Kukes V.G. Metabolizm lekarstvennyh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty. M. : Reafarm, 2004. 144 p.

5. Malahova M.Ja. Metody biohimicheskoj registracii jendogennoj intoksikacii. Soobshhenie pervoe // *Jeffer. terapija*. 1995. no. 1. pp. 60–65.

6. Sidel'nikova, V.I. Lifshic V.M. Jendogennaja intoksikacija kak odna iz prichin farmakorezistentnosti. Novye podhody laboratornoj diagnostiki // *Klin. lab diagn*. 1998. no. 8. pp. 37.

7. Himkina L.N., Panteleeva G.A., Kopytova T.V. Korrekcija jendointoksikacionnogo sindroma pri dermatozah // *Jeksp. i klinicheskaja dermatokosmetologija*. 2005. no. 6. pp. 61–64.

8. Francesco V. De. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance: An updated appraisal // *Shhorld J. Gastrointest. Pathophysiol*. 2011. no. 3. pp. 35–41.

9. Gomberg-Maitland M., Bull T.M., Saggat R., Barst R.J. Neshh trial designs and potential therapies for pulmonary artery

hypertension // *J Am Coll Cardiol*. 2013. no. Dec 24;62(25 Suppl). pp. 35–40.

10. Grimaldi R, Bisi M, Lonni E, Beggiato E, Valpreda A. Laboratory aspirin resistance reversibility in diabetic patients: a pilot study using different pharmaceutical formulations // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014. no. Aug 28(4). pp. 323–329.

11. Martinez-Jauintana E, Tugores A. Clopidogrel: A multifaceted affair. // *J Clin Pharmacol*. 2014. no. Oct 18. doi: 10.1002/jcph. pp. 413.

12. Ndisang JF, Rastogi S, Vannacci A. Insulin resistance, type 1 and type 2 diabetes, and related complications: current status and future perspective // *J Diabetes Res*. 2014 no. 2014. pp. 276–475.

13. Ogino K, Kinugasa Y, Kato M, Jamamoto K. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients shhith chronic heart failure // *Int J Cardiol*. 2014. no. 15 pp. 398–403.

14. Vongpatanasin Shh. Resistant hypertension: a revieshh of diagnosis and management // *JaMA*. 2014. no. 17; 312(11). pp. 1157.

15. Wuerzner G., Muller O., Erne P., Cook S. Sudano Transcatheter renal denervation for the treatment of resistant arterial hypertension: the Sshhiss ehpert consensus // *Sshhiss Med Shhkly*. 2014 Mar 20; 144. pp. 352.

Рецензенты:

Клеменов А.В., д.м.н., профессор, консультант, ГБУ «Городская клиническая больница № 30», г. Нижний Новгород;

Обухова Л.М., д.б.н., доцент кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской, ФГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 616-005:612.821]:615.849.11:612.015:546.172.6]-0929(045)

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИОРГАННОГО КРОВОТОКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫМИ ВОЛНАМИ НА ЧАСТОТАХ ОКСИДА АЗОТА

Бугаева И.О., Куртукова М.О.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: curtukova.mascha@yandex.ru

Проведена оценка изменений внутриорганного кровотока головного мозга, сердца, легких, печени, почек, желудка и брыжейки тонкого кишечника крыс-самцов при длительном иммобилизационном стрессе, подвергнутых и не подвергавшихся действию терагерцевых волн на частотах оксида азота. Обнаружено, что у животных при длительном стрессе происходят значительные изменения внутриорганной гемодинамики, что проявляется нарушением кровенаполнения, проницаемости сосудистой стенки, агрегатного состояния крови в сосудах, а также кровоизлияниями. Полученные данные свидетельствуют, что электромагнитное излучение терагерцевого диапазона на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц способно частично восстанавливать характерные для длительного стресса нарушения внутриорганной гемодинамики. Это проявляется снижением повышенной проницаемости сосудистой стенки, нормализацией агрегатного состояния крови, уменьшением ломкости капилляров и частоты кровоизлияний.

Ключевые слова: внутриорганная гемодинамика, терагерцевые волны, стресс, оксид азота

CORRECTION OF INTRAORGAN BLOOD FLOW DURING PROLONGED STRESS BY ELECTROMAGNETIC WAVES AT FREQUENCIES OF NITRIC OXIDE

Bugaeva I.O., Kurtukova M.O.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov,
e-mail: curtukova.mascha@yandex.ru

The intraorganic blood flow changes in brain, heart, lung, liver, kidney, stomach, small intestine and mesentery in male rats in a state of long-term immobilization stress, exposed and not exposed to terahertz waves at frequencies of nitric oxide were assessed. Significant changes of intraorganic hemodynamics were found in animals in a state of long-term stress. Changes of intraorganic hemodynamics were manifested by disorders of blood supply, vascular permeability, blood aggregation in blood vessels, and hemorrhages. The data evidenced a capability of terahertz electromagnetic radiation at nitric oxide frequencies 150,176–150,664 GHz to cause a partially restoration of intraorganic hemodynamics in brain, heart, lung, liver, kidney, stomach, small intestine and mesentery during long-term stress. It was found that terahertz waves induced normalization of blood supply, vascular permeability and blood aggregation in blood vessels as well as decreased capillary fragility and frequency of hemorrhage.

Keywords: intraorganic hemodynamics, terahertz waves, stress, nitric oxide

Нарушения внутриорганного кровотока являются неотъемлемой частью патогенеза широкого круга заболеваний. Коррекция нарушений внутриорганного кровотока с помощью фармакологических препаратов сопровождается возникновением нежелательных побочных эффектов, что обуславливает актуальность поиска новых немедикаментозных методов коррекции. Перспективным с точки зрения немедикаментозной регуляции кровотока является использование электромагнитного излучения субмиллиметрового диапазона частот [5]. При этом наибольший интерес вызывают терагерцевые волны (ТГц-волны) частот молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота, который является важным регулятором кровообращения [7, 8]. Терагерцевые волны на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения (МСИП) оксида азота 150,176–150,664 ГГц показали высокую эффективность в кор-

рекции стрессорных изменений перфузии кожи, функциональной активности тромбоцитов, реологии крови [1].

В связи с этим целью настоящего исследования являлось изучение возможностей коррекции внутриорганных нарушений кровотока, вызванных длительным стрессом, у белых крыс терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 30 белых крысах-самцах массой 180–220 г, разделенных на две группы: группа сравнения – крысы-самцы, находящиеся в состоянии длительного иммобилизационного стресса, и опытная группа – крысы-самцы, подвергнутые курсу облучения терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота на фоне длительного стресса.

Длительный иммобилизационный стресс использовался в качестве модели нарушения внутриорганного кровотока и вызывался у экспериментальных животных путем ежедневной 3-часовой иммобилизации в положении на спине в течение 5 суток [9].

Облучение животных проводилось малогабаритным аппаратом «Орбита» (ОАО ЦНИИИА, Россия). Облучалась поверхность кожи над областью мечевидного отростка грудины (плотность мощности – 0,2 мВт/см²). Облучение проводили ежедневно в течение 30 минут после каждого сеанса иммобилизации.

Материал для гистологического исследования забирали после декапитации животных на 6-е сутки эксперимента. Образцы тканей головного мозга, сердца, легких, печени, почек, желудка и брыжейки тонкого кишечника фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина. Препараты для морфологического исследования готовили по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином, а также гистохимическим методом ОКГ (оранжевый Ж, красный 2С, водный голубой), предложенным Марциусом и адаптированный Д.Д. Зербило и Л.Л. Лукаевич (1988).

Результаты исследования и их обсуждение

Обнаружено, что у всех животных в состоянии длительного стресса происходят выраженные нарушения внутриорганоного кровотока. При этом в головном мозге у всех животных обнаружено полнокровие сосудов, расширение периваскулярных и перицеллюлярных пространств. Мягкая мозговая оболочка тонкая, полнокровная. В 86% случаев у животных выявлены диффузные кровоизлияния в мягкую мозговую оболочку, а у 80% животных отмечено полнокровие сосудистых сплетений желудочков. В 60% случаев обнаружены скопления мелкоочаговых периваскулярных кровоизлияний в белом веществе головного мозга. У всех животных данной группы обнаружены признаки сепарации крови в венах головного мозга. Сладжирование крови было выявлено в среднем в 21,4% вен.

При морфологическом исследовании препаратов сердца у животных данной группы выявлено резкое полнокровие миокарда. В 73,3% случаев преобладало полнокровие сосудов капиллярного и венозного русла. В сосудах сердца отмечаются явления сепарации крови, которые выявлялись в 14,5% артерий и 24,5% вен.

В легких у животных данной группы выявлены умеренное кровенаполнение артерий, выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок. В 46,7% случаев у животных в мелких артериях отмечались участки фибриноидного набухания их стенок. Кроме того, у всех животных в сосудах легких отмечено разделение крови на плазму и форменные элементы и образование пристеночных тромбов. Сепарация крови выявлена в 23,6% артерий и 34,3% вен. В 80% случаях обнаружен интерстициальный отек. У всех животных отмечались мелкоочаговые внутриальвеолярные кровоизлияния.

При морфологическом исследовании препаратов печени животных при длительном стрессе в 53,3% случаев зарегистрированы полнокровие центральных вен, внутридольковых капилляров, умеренное кровенаполнение сосудов портальных трактов, а в 46,7% – преимущественное малокровие сосудов портальных трактов, внутридольковых капилляров. У 80% животных отмечено фибриноидное набухание в стенках портальных сосудов и в центральных венах. У животных в 4,5% случаев наблюдается феномен сепарации крови в отдельных венах.

В почках животных, находящихся в состоянии длительного стресса, отмечали выраженное полнокровие капилляров и вен, неравномерное кровенаполнение артерий, спазм стенок мелких артерий. В 21,4% вен наблюдали явления сепарации крови.

В слизистой оболочке желудка животных данной группы обнаружены полнокровие вен и капилляров, малокровие артерий, фибриноидное набухание стенок сосудов, лейкостазы в сосудах слизистой и подслизистой оболочек. В 9,5% вен выявлена сепарация крови. Наблюдаются полнокровие капилляров, вен, неравномерное кровенаполнение артерий, фибриноидное набухание сосудов брыжейки. В 46,7% случаев в брыжейке отмечены кровоизлияния.

При изучении препаратов головного мозга крыс-самцов, подвергнутых курсовому ТГЧ-воздействию на фоне длительного стресса, обнаружены менее выраженные нарушения в сосудистом русле по сравнению с группой животных, не подвергнутых ТГЧ-воздействию. Так, у 20% животных не отмечалось гистологических изменений, характерных для длительного стресса. У них было обнаружено лишь умеренное кровенаполнение сосудов головного мозга без признаков изменения их проницаемости. У 80% животных выявлено изменение кровенаполнения сосудов ткани мозга: полнокровие артерий и вен, неравномерное кровенаполнение капилляров, а также полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки. В 73,3% случаев из них отмечены нарушения проницаемости сосудов – расширение периваскулярных и отдельных перицеллюлярных пространств. При этом не отмечено грубых нарушений целостности микрососудов (кровоизлияний в мягкую мозговую оболочку или белое вещество мозга) и сепарации крови в отличие от животных группы сравнения.

В сердце крыс-самцов, подвергнутых курсовому ТГЧ-воздействию на фоне длительного стресса, обнаружено полнокровие артерий, капилляров и вен. Как в артериях,

так и в венах сердца признаков сепарации крови не выявлено в отличие от животных, находящихся в состоянии длительного стресса.

В легких крыс-самцов опытной группы наблюдались полнокровие сосудов, особенно капилляров межальвеолярных перегородок, мелкоочаговые внутриальвеолярные кровоизлияния, лейкостазы в капиллярах межальвеолярных перегородок. В отличие от животных группы сравнения, находящихся в состоянии длительного иммобилизационного стресса и не облученных терагерцевыми волнами, не выявлены фибриноидное набухание стенок сосудов, интерстициальный отек, сепарация крови.

В печени у животных данной группы также отмечено полнокровие сосудов, но не выявлено сладжирования крови и фибриноидного набухания стенок артерий.

Патологических изменений кровотока в почках у животных данной группы не зафиксировано.

В ткани желудка крыс-самцов, подвергнутых курсовому ТГЧ-воздействию на фоне длительного стресса, обнаружено полнокровие сосудов слизистой оболочки, в подслизистой оболочке имеются умеренный отёк, неравномерное кровенаполнение сосудов; в периваскулярных пространствах – небольшие скопления лейкоцитов, неравномерное кровенаполнение сосудов мышечной оболочки стенки желудка. Однако не выявлено малокровия артерий слизистой оболочки и лейкостазов в сосудах слизистой и подслизистой оболочек, что характерно для группы сравнения. В брыжейке тонкого кишечника у животных опытной группы по сравнению с группой животных, не подвергавшихся ТГЧ-воздействию, отсутствовали отек и кровоизлияния.

Проведенные исследования свидетельствуют, что электромагнитное излучение терагерцевого диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176–150,664 ГГц способно частично восстанавливать характерные для длительного стресса нарушения внутриорганной гемодинамики. Это проявляется нормализацией кровенаполнения в головном мозге, почках, желудке и брыжейке тонкого кишечника. Эти эффекты терагерцевых волн могут быть объяснены их влиянием на эндотелий сосудистой стенки. Известно, что терагерцевые волны указанных частот при стрессорной реакции у крыс эффективно нормализуют баланс вазоконстрикторных и вазодилаторных агентов, продуцируемых эндотелиальными клетками, в частности стимулируют синтез оксида азота и снижают синтез эндотелина I [2, 6].

Кроме того, влияние на эндотелий, вероятно, обуславливает снижение под действием терагерцевых волн повышенной проницаемости сосудов (снижение отека мягкой мозговой оболочки и головного мозга, интерстициального отека в легких, брыжейки тонкого кишечника, отсутствие фибриноидного набухания сосудов легких, печени, желудка и брыжейки тонкого кишечника), уменьшением ломкости капилляров и частоты кровоизлияний (отсутствие кровоизлияний в вещество головного мозга и мягкую мозговую оболочку).

Полученные данные свидетельствуют, что под влиянием ТГЧ-облучения происходит нормализация агрегатного состояния крови в сосудах различных органов. Это проявляется снижением частоты встречаемости явлений сепарации крови на плазму и форменные элементы. Данный эффект может быть обусловлен снижением способности форменных элементов к агрегации под влиянием излучения терагерцевого диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176–150,664 ГГц [3, 4].

Заключение

Электромагнитное излучение терагерцевого диапазона на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц оказывает выраженное нормализующее влияние на нарушения кровотока в различных органах у белых крыс при длительном стрессе. При длительном стрессе у животных терагерцевые волны данной частоты снижают повышенную проницаемость сосудистой стенки, нормализуют агрегатное состояние крови, уменьшают частоту кровоизлияний.

Список литературы

1. Влияние КВЧ-НО-облучения на функции тромбоцитов и эритроцитов белых крыс, находящихся в состоянии стресса / В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов, О.Н. Антипова и др. // Цитология. – 2005. – Т. 47, № 1. – С. 64–70.
2. Влияние электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частотах оксида азота на концентрацию нитритов в плазме крови белых крыс, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса / В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов, Е.Г. Кулапина и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, № 2. – С. 132–134.
3. Иванов А.Н. Реакция тромбоцитов на электромагнитное излучение частотой молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 3. – С. 51–57.
4. Иванов А.Н. Электромагнитные волны терагерцевого диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота 150,176–150,664 ГГц в коррекции экспериментальных гемодинамических изменений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Саратов, 2012. – 49 с.
5. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кириязи Т.С. Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцевого диапазона на частотах

оксида азота у белых крыс при остром стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 3. – С. 259–262.

6. Механизм действия терагерцовых волн на частотах оксида азота с физиологической точки зрения / В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов, А.А. Цымбал, Е.В. Андронов // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2009. – № 1–2. – С. 47–55.

7. Оксид азота и микроциркуляторное звено системы гемостаза / В.Ф. Киричук, Е.В. Андронов, А.Н. Иванов, Н.В. Мамонтова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – № 4. – С. 14–21.

8. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза / Е.В. Андронов, В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов, Н.В. Мамонтова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 39–44.

9. Electromagnetic radiation of the terahertz range at the nitric oxide frequency in correction and prophylaxis of functional activity disorders in thrombocytes of white rats under long-term stress / V.F. Kirichuk, A.N. Ivanov, O.N. Antipova et al // Цитология. – 2007. – Т. 49, № 6. – С. 484–490.

References

1. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Antipova O.N., Krenitskiy A.P., Mayborodin A.V., Tupikin V.D., Betskiy O.V. Tsitologiya, 2005, Vol. 47, no. 1, pp. 64–70.
2. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Kulapina E.G., Krenitskiy A.P., Mayborodin A.V. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2010, Vol. 149, no 2, pp. 132–134.
3. Ivanov A.N. Tromboz, gemostaz i reologiya, 2006, no. 3, pp. 51–57.

4. Ivanov A.N. Avtoref. dis. dokt. med. Nauk. Saratov, 2012. 49 p.

5. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Kirijazi T.S. Correction of microcirculatory disturbances with terahertz electromagnetic radiation at nitric oxide frequencies in albino rats under conditions of acute stress. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2011, Vol. 151, no. 3, pp 259–262.

6. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Tsimbal A.A., Andronov E.V. Millimetrovye volny v biologii i medicine, 2009, no. 1–2, pp. 47–55.

7. Kirichuk V.F., Andronov E.V., Ivanov A.N., Mamontova N.V. Tromboz, gemostaz i reologiya, 2007, no. 4, pp. 14–21.

8. Andronov E.V., Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Mamontova N.V. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal, 2007, Vol. 3, no. 3, pp. 39–44.

9. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Antipova O.N., Krenitskiy A.P., Mayborodin A.V., Tupikin V.D., Beckiy O.V. Tsitologiya, 2007, Vol. 49, no. 6, pp. 484–490.

Рецензенты:

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, заместитель директора, ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздрава России, г. Саратов;

Масляков В.В., д.м.н., профессор, заместитель директора, НГОУ ВПО Саратовский медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 614.2

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ЦЕНТРЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**Гацуро О.А., Зимина Э.В., Кочубей А.В., Конаныхина А.К., Наваркин М.В.***ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: oagats@mail.ru*

В статье авторы обсуждают проблемы развития симуляционного обучения при вузовской и последипломной подготовке практикующих врачей в Российской Федерации. Приведены примеры анализа содержательной стороны находящейся в открытом интернет-доступе информации об уже функционирующих образовательных структурах подобного профиля. Разрозненность деятельности симуляционных образовательных центров, их обособленность, оторванность от общегосударственного процесса, часто необоснованные претензии на уникальность наносят вред качеству обучения. Нет научного обоснования требований к квалификации преподавателей и руководителей симуляционных образовательных центров, отмечается низкая мотивация преподавателей и слушателей; отсутствуют согласованность программ и преемственность отдельных курсов, единые общероссийские методики и стандарты для симуляционного образования. Целесообразна разработка единой согласованной стратегии при дальнейшем внедрении симуляционного обучения в практику высшего профессионального и последипломного медицинского образования.

Ключевые слова: инновационная деятельность в образовании, симуляционное обучение, центры симуляционного образования

SIMULATION TRAINING CENTRES IN THE SYSTEM OF MEDICAL PROFESSIONAL EDUCATION IN RUSSIAN FEDERATION**Gatsura O.A., Zimina E.V., Kochubey A.V., Konanykhina A.K., Navarkin M.V.***Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, e-mail: oagats@mail.ru*

The authors discuss existing problems of medical simulation technology implementation in graduate and continuing medical education institutions in Russian Federation. Several examples of content evaluation of open access web based sources related to successfully operating units are presented. Existing hazards of local medical simulation training efficacy include disunity, mutual separation and unreasonable ambitions of already existing training centers. Among other important problems authors consider lack of unified demands to the qualifications of trainers and managers of the simulation centers, low motivation of both teachers and students, absence of federally endorsed educational standards and methods that regulate medical simulation training. Elaboration of integrated harmonized approach to further introduction of simulation techniques into both university and postgraduate medical teaching practice is strongly suggested.

Keywords: innovative activities in education, simulation education, medical simulation training centers

История симуляционного обучения (СО) в Российской Федерации в современном его представлении насчитывает немногим более 20 лет. Вместе с тем именно в последние несколько лет были разработаны обучающие симуляционные курсы в рамках основных профессиональных образовательных программ послевузовского профессионального образования по специальностям, успешно проводятся сертификационные и тематические циклы с использованием симуляционных образовательных технологий [3, 5].

Преимущества внедрения в практику обучения симуляционных технологий неоспоримы и хорошо известны. С учетом принципов андрогогики именно симуляционные технологии демонстрируют преимущества в практике обучения взрослого, опытного, мотивированного контингента [2]. К последним можно отнести возмож-

ность реализации индивидуального подхода к обучению; высокую усвояемость материала в условиях лимита времени; мониторинг динамики когнитивного роста обучающихся, отработку тактики при редких клинических ситуациях и urgentных состояниях.

В настоящее время обучающие центры с симуляционной технологией преподавания образованы не только на базе медицинских вузов РФ, но и на базе государственных научно-исследовательских и медицинских организаций. Как правило, такой симуляционно-тренинговый центр (СТЦ) является отдельным структурным подразделением организации, концентрируя дорогостоящие материально-технические ресурсы в одном месте.

Примеры созданных в последние годы в РФ ситуационных образовательных центров (СОЦ) приведены в таблице.

Симуляционные центры в организациях высшего медицинского и последипломного образования РФ

База СЦ	Профиль (уровень) подготовки	Материально-техническое оснащение
Сибирский ГМУ	Акушерство и гинекология, неонатология, анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия (уровень не указан)	Тренажеры и роботы-симуляторы, манекены-имитаторы, электронные фантомы, модели-муляжи и другое интерактивное компьютеризированное оборудование, реальное оборудование отделений реанимации и интенсивной терапии
РНИМУ им. Н.И. Пирогова	Пластическая и реконструктивная хирургия, косметология и клеточные технологии (уровень не указан)	Медицинские тренажеры, анатомические модели, фантомы и компьютерные программы
Оренбургская ГМА	Уход за больными терапевтического и хирургического профиля, сестринское дело в терапии, хирургии, общей хирургии, пропедевтика внутренних болезней (додипломный уровень)	Не обозначено
Кубанский ГМУ	Неонатология, акушерство-гинекология, маммология (додипломный, последипломный уровень)	Специализированные кабинеты и тематические площадки-модули: «Операционная», «Акушерство и гинекология», «Сердечно-легочная реанимация», «Уход за больными», «Кабинет врача-терапевта», «Кабинет врача-педиатра», «Обследование больного»
Казанский ГМУ	Хирургия, терапия, акушерство и гинекология, реаниматология (додипломный, последипломный уровень)	Учебные тренажеры, муляжи и имитаторы (165 наименований); «стандартизованный пациент»
Башкирский ГМУ	Неонатология, акушерство и гинекология, анестезиология и реаниматология (додипломный, последипломный уровень)	Компьютеризированные роботы-манекены взрослого человека, роженицы, новорожденного и недоношенного ребенка, фантомы (всего около 60 наименований)
Южно-Уральский ГМУ	Неонатология, педиатрия, акушерство и гинекология (додипломный, последипломный уровень)	Муляжи, фантомы и тренажеры, лапароскопический виртуальный симулятор
Волгоградский ГМУ	Сердечно-сосудистая хирургия, рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение (последипломный уровень)	Ангиосимулятор, включающий 6 модулей: каротидное стентирование; стентирование бедренных и подвздошных артерий; коронарные вмешательства; электрофизиологические процедуры; эндоваскулярное протезирование аортального клапана; эндоваскулярное протезирование аневризм аорты
Образовательный центр ВМТ (Казань)	Эндоскопическая хирургия, рентгенэндоваскулярная хирургия, травматология и ортопедия, сестринское дело (последипломный уровень)	Компьютерный симулятор: модули наложения швов и завязывания узлов; по выполнению эндоскопической холецистэктомии: отработки вентральной герниопластики, шунтирование желудка, гинекологические оперативные вмешательства, модуль колоректальной сигмоидэктомии; компьютерный ангиосимулятор
ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ	Индивидуальное и групповое обучение по разным специальностям (последипломный уровень)	Операционные (традиционная и эндохирургическая), зал формирования первичных хирургических, анестезиологических навыков, реанимационные палаты (педиатрическая и для взрослых), родовой зал, палата стандартизированного больного, кабинет УЗИ диагностики, КТ, МРТ, функциональной диагностики, эндоваскулярных методов диагностики и лечения, кабинет эндоскопии, кабинет уролога, травматолога-ортопеда, невролога, оториноларинголога, зал имитации катастроф и травм и др.
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского	Командное обучение врачей и медицинских сестер (совместное или раздельное) любых специальностей (последипломный уровень)	Операционная с симулятором-манекеном, оборудованная системой мониторинга и жизнеобеспечения (аппарат искусственной вентиляции легких, дефибриллятор и т.д.); комната оператора, управляющего симулятором-манекеном при помощи компьютера; учебная аудитория

Например, самостоятельным подразделением является высокоспециализированный симуляционно-тренинговый центр в структуре ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Ведущей функцией данного подразделения является научно обоснованное повышение эффективности обучающих симуляционных технологий в области неонатологии, гинекологии и анестезиологии. Особого внимания заслуживает наличие тренинга для преподавателей/тренеров СОЦ с разработанным планом модуля для целевой аудитории и обозначением ожидаемого результата [7].

Одним из главных преимуществ СОЦ, входящего в состав Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, является реализация системы СО в реально функционирующих лечебно-диагностических подразделениях [6].

Информация СОЦ для подготовки медицинского персонала, представленная на официальных сайтах, свидетельствует о прогрессивном развитии в последние годы в нашей стране СО. Вместе с тем анализ данной информации показывает, что используются различные подходы к предназначению, содержанию, обеспечению и оценке деятельности СОЦ. Скучно и фрагментарно представлена информация об объемах учебной нагрузки для отработки практических навыков в СОЦ, количестве обучаемого контингента. В большинстве случаев информация о СОЦ носит рекламный характер без представления подробных данных о их деятельности.

К основным проблемам внедрения и успешного функционирования медицинского симуляционного обучения в Российской Федерации относят: дефицит финансирования, нехватку преподавателей, владеющих методиками симуляционного обучения, отсутствие единых методик и стандартов к СО, разобщенность деятельности уже функционирующих подразделений СО, недостаточную мотивацию преподавателей и слушателей [4]. Это порождает несогласованность программ СОЦ, преемственность отдельных курсов СО, несистематическую эксплуатацию дорогостоящего оборудования, его простой и/или преждевременный выход из строя, привлечение неквалифицированных преподавателей к СО, что, в свою очередь, наносит вред имиджу симуляционного образования для подготовки кадров в сфере здравоохранения.

Изучение и внедрение отечественного и зарубежного опыта применения симуляционных технологий обучения зачастую проводится без должного учета уже сделанных коллегами ошибок, что чревато существенными материальными, методическими потерями. Подобные проблемы могут быть

решены при наличии четко разработанной стратегии внедрения симуляционных технологий обучения в систему подготовки и непрерывного профессионального развития специалистов в сфере здравоохранения [1].

Список литературы

1. Горшков М.Д. Подразделение симуляционно-аттестационных центров на три уровня // Виртуальные технологии в медицине. – 2013. – № 2 (10). – С. 24–27.
2. Кудрявая В.Н., Уколова Е.М., Молчанова А.С., Смирнова Н.Б., Зорин К. В. Врач-педагог в изменяющемся мире: традиции и новации / под ред. академика РАМН, проф. Н.Д. Юшук. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГОУ ВУНМЦ, 2005. – 336 с.
3. Муравьев К.А., Ходжазян А.Б., Рой С.В. Симуляционное обучение в медицинском образовании – переломный момент // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10 (часть 3). – С. 534–537.
4. Найговзина Н.Б., Филатов В.Б., Гушина Е.Ю., Горшков М.Д., Колыш А.Л. Общероссийская система симуляционного обучения, тестирования и аттестации в здравоохранении – М., 2012. – 36 с.
5. Павлов В.Н., Викторов В.В., Крюкова А.Г. Симуляционное обучение врачей-неонатологов в системе послевузовского образования // Вестн. Башкирского гос. ун-та – 2013. – № 4 (приложение). – С. 81–83.
6. Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (официальный сайт) http://www.almazovcentre.ru/?page_id=801 (дата обращения 04.12.2014).
7. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова МЗ РФ (официальный сайт) <http://www.ncagip.ru/stc/> (дата обращения 04.12.2014).

References

1. Gorshkov M.D. Virtual'nye tehnologii v medicine, 2013, no. 2 (10), pp. 24–27.
2. Kudrjavaja V.N., Ukolova E.M., Molchanova A.S., Smirnova N.B., Zorin K.V. Vrach-pedagog v izmenjajushhem-sja mire: tradicii i novacii [Teaching physician in the changing world: traditions and innovations]. 2-d Ed. (Editor RAS Academician Prof. N.D. Jushhuk). M., GOU VUNMC, 2005. 336 p.
3. Murav'ev K.A., Hodzhajan A.B., Roj S.V. Fundamental'nye issledovaniya, 2011, no. 10 (chast' 3), pp. 534–537.
4. Najgovzina N.B., Filatov V.B., Gushhina E.Ju., Gorshkov M.D., Kolysh A.L. Obshherossijskaja sistema simuljacionnogo obuchenija, testirovanija i attestacii v zdravooxranenii [Russian federal system of simulation training, testing and attestation in health care]. M., 2012. 36 p.
5. Pavlov V.N., Viktorov V.V., Krjukova A.G. Vestn. Bashkirskogo gos. un-ta, 2013, no. 4 (prilozhenie), pp. 81–83.
6. Federal Medical Research Center named after V.A. Almazov (official site). Available at: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=801 (Accessed 04.12.2014).
7. Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov (official site). Available at: <http://www.ncagip.ru/stc/> (Accessed 04.12.2014).

Рецензенты:

Алексеева В.М., д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва;

Ластовецкий А.Г., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 616.45-001.1/3-085.214

ИЗМЕНЕНИЯ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ МОНОАМИНОКСИДАЗ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Деев Р.В., Телешева И.Б., Синицкий А.И., Аглетдинов Э.Ф., Нургалева Е.А.
ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Челябинск, e-mail: Sinitskiyai@yandex.ru

Посттравматическое стрессовое расстройство сопровождается чрезвычайно высокой частотой сопутствующих заболеваний, среди которых весьма распространена патология печени. Главными факторами, ведущими к формированию соматической патологии при посттравматическом стрессовом расстройстве, в настоящее время считаются изменения нейроэндокринного статуса, неизбежно сопровождающиеся активацией свободнорадикального окисления. Моноаминоксидазы, чувствительные к изменениям нейроэндокринного статуса и являющиеся объектом глюкокортикоидной регуляции, активно вовлечены в процессы свободнорадикального окисления как прооксидантные ферменты. Можно предположить, что изменения активности моноаминоксидаз в печени при посттравматическом стрессовом расстройстве могут привести к развитию окислительного стресса в органе, а также существенным изменениям биотрансформации некоторых ксенобиотиков – моноаминов, метаболизируемых при участии моноаминоксидаз. В представленной работе обсуждается возможный вклад изменений каталитической активности моноаминоксидаз в развитие дисфункции печени при посттравматическом стрессовом расстройстве. Исследование выполнено на 40 белых беспородных лабораторных крысах. На различных сроках экспериментального моделирования посттравматического стрессового расстройства исследовано содержание основных категорий продуктов свободнорадикального окисления и активность дезаминирования моноаминов в суспензии митохондрий печени. Показано, что увеличение активности MAO-B может быть причиной прооксидантных сдвигов, что в свою очередь приводит к изменениям субстратной специфичности MAO-A.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, печень, моноаминоксидазы

CHANGES IN THE CATALYTIC SPECIFICITY OF MONOAMINE OXIDASES OF THE LIVER IN EXPERIMENTAL MODELING OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

Deev R.V., Telesheva I.B., Sinitskiy A.I., Agletdinov E.F., Nurgaleeva E.A.
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: Sinitskiyai@yandex.ru

Posttraumatic stress disorder is accompanied by an extremely high frequency of comorbidities, including liver disease is very common. The main factors leading to the formation of somatic pathology in posttraumatic stress disorder, is now considered a neuroendocrine status changes, inevitably accompanied by the activation of free radical oxidation. Monoamine oxidase sensitive to changes in neuroendocrine status, and are the subject of glucocorticoid regulation, actively involved in the processes of free radical oxidation as a pro-oxidant enzymes. We can assume that changes in the liver monoamine oxidase activity in posttraumatic stress disorder may lead to the development of oxidative stress in the body, as well as significant changes in the biotransformation of xenobiotics some – monoamine metabolized with the participation of monoamine oxidases. In the present paper we discuss the possible contribution of changes in the catalytic activity of monoamine oxidases in the development of liver dysfunction in posttraumatic stress disorder. The study was performed on 40 albino laboratory rats. At different periods of experimental modeling of posttraumatic stress disorder studied the content of the main categories of products of free radical oxidation and deamination activity of monoamines in the suspension of liver mitochondria. It has been shown that increasing the activity of Monoamine oxidase – B may be the cause of prooxidant shifts, which in turn leads to changes in the substrate specificity of Monoamine oxidase – A.

Keywords: posttraumatic stress disorder, liver, Monoamine oxidase

Моноаминоксидазы (MAO) – оксидоредуктазы, дезаминирующие моноамины, обладают широкой субстратной специфичностью. Основная функция MAO – поддержание физиологических концентраций эндогенных моноаминов в тканях. Наибольшую активность MAO проявляют в печени, желудке и кишечнике, почках, а также в нервной системе. В нервной системе MAO являются ключевым ферментом метаболизма моноаминов – нейротрансмиттеров, и во многом обеспечивают нейрохимический

контроль поведения. В желудочно-кишечном тракте MAO ограничивают избыточное поступление моноаминов с пищей [2]. В печени и почках MAO активно участвуют в метаболизме эндо- и экзогенных моноаминов, что дает основания относить их к ферментам первой фазы биотрансформации ксенобиотиков [4].

Копродуктом окислительного дезаминирования биогенных аминов под действием MAO является пероксид водорода (H₂O₂), который участвует в генерации

других активных форм кислорода. По этой причине MAO сегодня считаются не только ключевыми ферментами обмена биогенных аминов, но и активными участниками свободнорадикальных процессов, в определенных ситуациях ответственных за проявления оксидативного стресса [2]. Чрезмерная активация и/или трансформация каталитических свойств MAO может привести к повреждению печени [5] за счет активации свободнорадикального окисления.

Существенное влияние на функционирование генов, кодирующих изоформы MAO и определяющих их количество и активность, а также некоторые каталитические свойства ферментов в клетке, оказывают глюкокортикоидные гормоны [8]. По этой причине патологические состояния, сопровождающиеся стойкой дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-адренортикальной системы, с высокой степенью вероятности могут привести к изменениям активности MAO и трансформации их каталитических свойств. Одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний такого рода является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), тяжёлое психическое состояние, которое сопровождается сохранением высокого уровня тревожности на протяжении длительного времени после психологической травмы. К настоящему моменту является бесспорным факт наличия при ПТСР нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-адренортикальной системы. Причем в подавляющем большинстве случаев сообщается о стойкой гипокортизолемии у данной категории лиц [10]. Эти расстройства сопровождаются изменениями обмена и биогенных аминов и активности церебральных MAO, а также чрезвычайно высокой частотой сопутствующих заболеваний, среди которых весьма распространена патология печени [7, 10].

Учитывая обозначенные выше особенности функционирования MAO, можно предположить, что изменения их каталитической активности в печени при ПТСР могут привести к развитию окислительного стресса в органе, а также существенным изменениям биотрансформации некоторых ксенобиотиков-моноаминов, метаболизируемых при участии MAO. К ним относят лекарственные препараты – производные фенилэтиламина (ибопамин, докарпамин); некоторые агонисты и антагонисты β -адренорецепторов (фенилэфрин, пропранолол, метопролол, и др.); агонисты серотониновых рецепторов (суматриптан, золмитриптан и др.). При активном участии моноаминоксидаз метаболизируются и не-

которые ингибиторы MAO (алмоксатон, лазабемид) [4], которые в настоящее время широко применяются в лечении ПТСР.

Цель исследования: характеристика каталитических свойств моноаминоксидаз печени при экспериментальном моделировании ПТСР.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на 40 белых беспородных лабораторных крысах. Посттравматические стрессовые расстройства моделировали путем содержания животных в условиях постоянного и неизбежного воздействия сильного безусловного раздражителя [6]. Контрольную группу составили интактные животные, не подвергавшиеся стрессорным воздействиям ($n = 16$). Для оценки динамики изменений активности ферментов и содержания продуктов свободнорадикального окисления сформировано четыре опытных группы. Продолжительность воздействия для всех групп составляла 10 суток. Первая опытная группа после десятисуточного воздействия стрессора содержалась в обычных условиях еще в течение 3 суток, вторая – 7 суток, третья – 14 суток ($n = 8$). В суспензии митохондрий, выделенных из гомогенатов печени, определяли активность MAO (в качестве субстратов использовали бензиламин, серотонин и глюкозамин) [2, 3], содержание молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), уровень спонтанной и металл-катализируемой окислительной модификации белков (ОМБ) по уровню карбонилированных белков и битирозина [1]. Использованный в работе методический подход, подразумевающий параллельное применение нескольких субстратов – моноаминов и внесение индукторов окислительного стресса ($\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$) в инкубационную смесь с последующей регистрацией ферментативной активности по выделению аммиака, позволяет оценить изменение каталитических свойств MAO-A [2]. Все исследования проведены одномоментно.

Результаты обработаны методами вариационной статистики и выражены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Оценка статистической значимости различий осуществлялась с помощью непараметрических критериев. Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрического корреляционного анализа, выполняя расчёт коэффициентов корреляции рангов по Спирмену (R_s).

Результаты исследования и их обсуждение

На третьи сутки после завершения стрессорных воздействий в суспензии митохондрий печени были выявлены признаки активации перекисного окисления липидов (таблица). На фоне уменьшения содержания вторичных изопропанол-растворимых продуктов в ответ на индукцию ПОЛ Fe^{2+} /аскорбат (что свидетельствует о снижении антиоксидантного резерва фосфолипидов) увеличивалось содержание изопропанол-растворимых шиффовых оснований.

Статистически значимых изменений активности MAO при этом не наблюдалось.

Тем не менее возможной причиной активации липопероксидации фосфолипидов в данном случае может быть усиление про-

дукции пероксида водорода MAO-B, активность которой имела статистически незначимую тенденцию к увеличению (рисунок).

Содержание продуктов свободнорадикального окисления в суспензии митохондрий печени на различных сроках экспериментального моделирования ПТСП

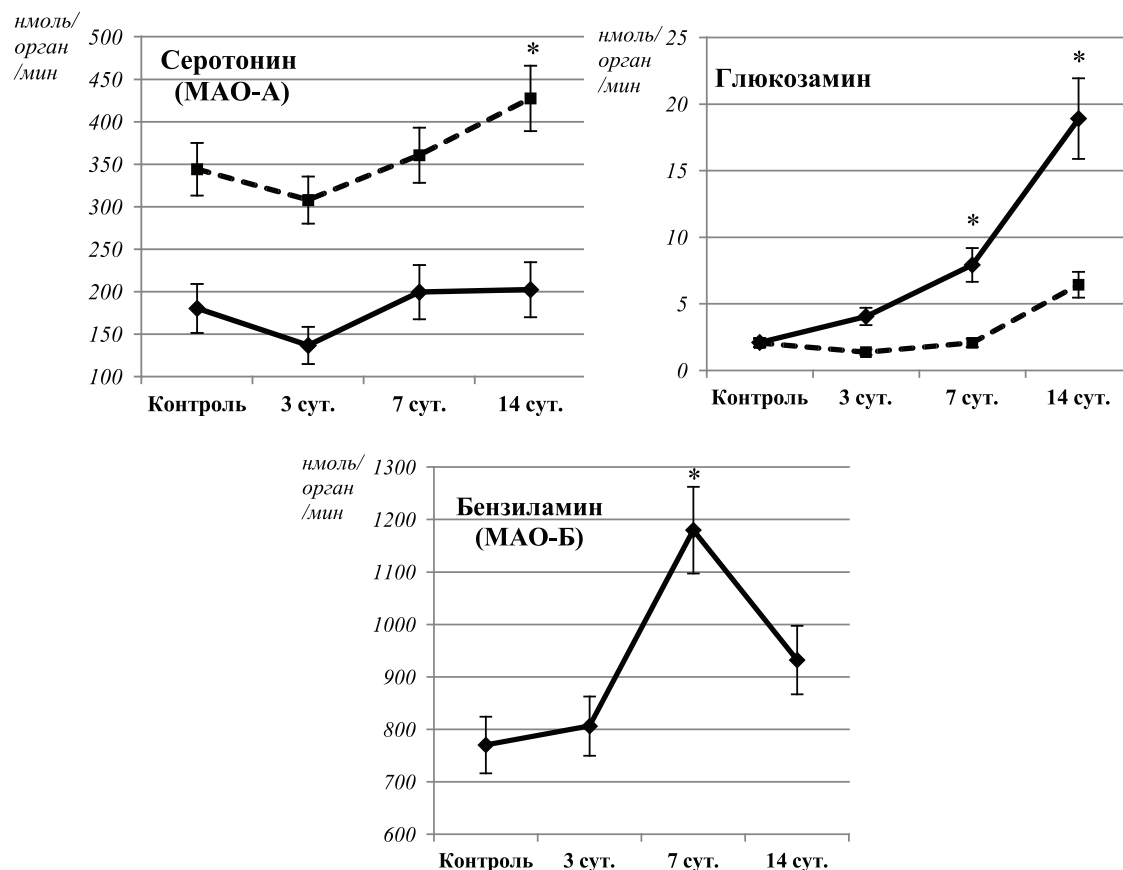
Показатель	Контроль (n = 16)	3 суток (n = 8)	7 суток (n = 8)	14 суток (ПТСП) (n = 8)
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза), е.о.и.	0,99 ± 0,01	* 0,96 ± 0,01	0,97 ± 0,01	1,01 ± 0,01
Шиффовы основания (гептановая фаза), е.о.и.	0,01 ± 0,002	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,01 ± 0,002
Диеновые конъюгаты (изопропанольная фаза), е.о.и.	0,45 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,45 ± 0,01	* 0,38 ± 0,01
Кетодиены и сопряжённые триены (изопропанольная фаза), е.о.и.	0,20 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,20 ± 0,01	* 0,15 ± 0,01
Шиффовы основания (изопропанольная фаза), е.о.и.	0,01 ± 0,003	* 0,03 ± 0,003	0,02 ± 0,001	* 0,00 ± 0,00
Диеновые конъюгаты (изопропанольная фаза, индукция Fe ²⁺ /аскорбат), е.о.и.	2,24 ± 0,23	1,93 ± 0,29	2,03 ± 0,35	* 2,87 ± 0,18
Кетодиены и сопряжённые триены (изопропанольная фаза, индукция Fe ²⁺ /аскорбат), е.о.и.	3,54 ± 0,26	* 2,65 ± 0,42	3,97 ± 0,42	4,01 ± 0,37
Окислительная модификация белков, мкмоль/г белка	12,87 ± 3,26	12,55 ± 2,56	9,56 ± 1,98	* 7,51 ± 0,45
Окислительная модификация белков (индукция Fe ²⁺ /H ₂ O ₂), мкмоль/ г белка	32,39 ± 1,34	37,72 ± 2,42	* 39,21 ± 2,98	34,27 ± 2,27
Битирозин, ЕД/ г белка	6,08 ± 0,71	6,12 ± 0,53	6,00 ± 0,44	5,66 ± 0,98

Примечание. * – статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы; е.о.и. – единицы окислительного индекса.

Данное предположение также подтверждается наличием корреляционных взаимосвязей между активностью MAO-B и содержанием вторичных гептан-растворимых продуктов ПОЛ и уровнем ОМБ ($R_s = 0,76$, $P = 0,03$ и $R_s = 0,9$, $P = 0,002$ соответственно). В свою очередь, активация свободнорадикального окисления может быть причиной изменения субстратной специфичности MAO-A. Выявлены корреляционные взаимосвязи между активностью дезаминирования глюкозамина и содержанием первичных ($R_s = 0,73$, $P = 0,04$), вторичных ($R_s = 0,86$, $P = 0,006$) и конечных ($R_s = 0,73$, $P = 0,04$) гептан-растворимых продуктов ПОЛ, а также уровнем ОМБ ($R_s = 0,73$, $P = 0,04$) в суспензии митохондрий печени. При этом активность дезаминирования серотонина (MAO-A) имела прямую взаимосвязь с уровнем вторичных гептан-растворимых продуктов ПОЛ ($R_s = 0,81$, $P = 0,01$) и обратную ($R_s = -0,88$, $P = 0,004$) с уровнем ОМБ, а также наблюдались статистически незначимые тенденции к уменьшению активности дезаминирования серотонина

и увеличению активности дезаминирования глюкозамина.

На седьмые сутки после завершения воздействия стрессора обозначенные выше тенденции реализовались в виде статистически значимого увеличения активности MAO-B и активации окислительного дезаминирования глюкозамина (рисунок), что сопровождалось усилением металл-катализируемого окисления белков (таблица). Выявлены корреляционные взаимосвязи между активностью MAO-B и уровнем вторичных ($R_s = 0,89$, $P = 0,007$) и конечных ($R_s = 0,92$, $P = 0,003$) гептан-растворимых продуктов ПОЛ. Содержание продуктов ПОЛ соответствовало контрольному уровню, а зависимости между активностью окислительного дезаминирования глюкозамина и уровнем продуктов липопероксидации изменили свою направленность: выявлены корреляционные взаимосвязи между активностью дезаминирования глюкозамина и уровнем первичных гептан- ($R_s = -0,78$, $P = 0,04$) и изопропанол-растворимых ($R_s = -0,96$, $P = 0,0004$) первичных продуктов ПОЛ.



Изменения активности окислительного дезаминирования моноаминов в суспензии митохондрий печени крыс на различных сроках экспериментального моделирования ПТСП. Примечания:

* – статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы. Сплошная линия – спонтанная активность. Пунктирная линия – активность дезаминирования в ответ на введение в инкубационную смесь индуктора окислительного стресса (Fe^{2+}/H_2O_2)

Через 14 суток после окончания стрессорных воздействий наблюдалось одновременное угнетение процессов ПОЛ и ОМБ (таблица), а также снижение активности MAO-B до уровня контрольных значений (рисунок). Подобного рода дисбаланс между функционированием про- и антиоксидантных систем достаточно широко обсуждается в настоящее время. Считается, что так называемый «восстановительный стресс», в противоположность окислительному, связан с угнетением нормальных процессов свободнорадикального окисления и может иметь еще более негативные последствия [9]. Очевидно, возникший дисбаланс повлиял и на каталитическую специфичность MAO: наблюдалась одновременная активация спонтанного дезаминирования глюкозамина и дезаминирования серотонина в ответ на введение в инкубационную смесь индуктора окислительного стресса. При этом интенсивность дезаминирования серотонина имела прямую взаимосвязь с уровнем ОМБ ($R_s = 0,95$, $P = 0,0002$) (рисунок).

Таким образом, на фоне выраженного дисбаланса между про- и антиоксидантными системами наблюдается трансформация каталитических свойств MAO-A.

Заключение

Поскольку моноаминоксидазы являются интегральными белками внешней мембраны митохондрий, их функционирование зависит от состояния липидного микроокружения. Частичное окисление сульфгидрильных групп моноаминоксидазы типа А (но не В) сопровождается изменением субстратной специфичности (трансформацией каталитических свойств) и появлением качественно новых реакций дезаминирования соединений, которые обычно являются субстратами диаминоксидаз, и даже соединений, не принадлежащих к числу субстратов аминоксидаз [2]. В ходе нашего исследования выявлены как качественные, так и количественные изменения активности моноаминоксидаз печени при экспериментальном моделировании ПТСП. Окислительный

стресс, также меняющий качественные и количественные характеристики на различных сроках наблюдения, может являться как причиной изменений в дезаминировании аминов, так и его следствием. Увеличение активности MAO-B могло быть причиной прооксидантных сдвигов на 3 и 7 сутки после завершения воздействия стрессора, что в свою очередь привело к изменениям субстратной специфичности MAO-A на 7 и 14 сутки.

Список литературы

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Методические рекомендации. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
2. Горкин В.З. Аминоксидазы и их значение в медицине. – М.: Медицина, 1981. – 335 с.
3. Москвитина Т.А., Соловьева Н.И. Физиологическое значение аминоксидаз и методы определения их активности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 1. – С. 3–7.
4. Benedetti M.S. Biotransformation of xenobiotics by amine oxidases // *Fundamental & clinical pharmacology*. – 2001. – Vol. 15. – № 2. – P. 75–84.
5. Chen, S. The protective effect of glycyrrhetic acid on carbon tetrachloride-induced chronic liver fibrosis in mice via upregulation of Nrf2 / S. Chen, L. Zou, L. Li, T. Wu // *PLoS one*. – 2013. – T. 8. – № 1. – P. e53662.
6. Cohen, H. Setting apart the affected: the use of behavioral criteria in animal models of post traumatic stress disorder / H. Cohen, J. Zohar, M. Matar, A. Michael, K. Zeev // *Neuropsychopharmacology*. – 2004. – Vol. 29. – № 11. – P. 1962–1970.
7. McMillan K.A. Social Anxiety Disorder Is Associated With PTSD Symptom Presentation: An Exploratory Study Within A Nationally Representative Sample / McMillan K.A., Sareen J., Asmundson G. J. G. // *Journal of traumatic stress*. – 2014. – Vol. 27. – № 5. – P. 602–609.
8. Shih J.C. Transcriptional regulation and multiple functions of MAO genes / J.C. Shih, J.B. Wu, K. Chen // *J. Neural. Transm.* – 2011. – Vol. 118. – № 7. – P. 979–986.
9. Sies H. Strategies of antioxidant defense // *European Journal of Biochemistry*. – 1993. – Vol. 215. – № 2. – P. 213–219.
10. Yehuda, R. Ten-year follow-up study of cortisol levels in aging holocaust survivors with and without PTSD / R. Yehuda, A. Morris, E. Labinsky, S. Zelman, J. Schmeidler // *J. Trauma Stress*. – 2007. – Vol. 20. – № 5. – P. 757–761.

References

1. Arutyunyan A.V., Dubina E.E., Zybina N.N. *Metody ocenki svobodnoradikalnogo okisleniya i antioksidantnoy zaschity* [Methods of evaluation of free radical oxidation and antioxidant system]. Saint Petersburg, Foliant, 2000. 104 p.
2. Gorkin V.Z. *Aminoksidazyi khznacheniev medicine* [Amino oxidase and their importance in medicine]. Moscow, Medicine, 1981. 335p.
3. Moskvitina T.A., Solov'eva N.I. *Klinicheskaja laboratornaia diagnostika*, 2011, no.1, pp. 3–7.
4. Benedetti M.S. Biotransformation of xenobiotics by amine oxidases. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2001, Vol. 15, no. 2, pp. 75–84.
5. Chen S., Zou L., Li L., Wu T. The protective effect of glycyrrhetic acid on carbon tetrachloride-induced chronic liver fibrosis in mice via upregulation of Nrf2. *PLoS one*. 2013. Vol. 8, no.1, p. e53662.
6. Cohen H., Zohar J., Matar M., Michael A., Zeev K. Setting apart the affected: the use of behavioral criteria in animal models of post traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2004, Vol. 29, no 11, pp. 1962–1970.
7. McMillan K.A., Sareen J., Asmundson G.J.G. Social Anxiety Disorder Is Associated With PTSD Symptom Presentation: An Exploratory Study Within A Nationally Representative Sample. *Journal of traumatic stress*. 2014, Vol. 27, no. 5, pp. 602–609.
8. Shih J.C., Wu J.B., Chen K. Transcriptional regulation and multiple functions of MAO genes. *J. Neural. Transm.* 2011, Vol.118, no.7, pp. 979–986.
9. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *European Journal of Biochemistry*. 1993, Vol. 215, no. 2, pp. 213–219.
10. Yehuda R., Morris A., Labinsky S., Zelman J. Schmeidler Ten-year follow-up study of cortisol levels in aging holocaust survivors with and without PTSD. *J. Trauma Stress*. 2007, Vol. 20, no 5, pp. 757–761.

Рецензенты:

Волчегорский И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Челябинск;

Рябинин В.Е., д.б.н., профессор кафедры биологической химии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

УДК 616.155.32-06:616.71-007.152

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АКТИВНОЙ АКРОМЕГАЛИЕЙ

¹Дудина М.А., ¹Догадин С.А., ²Савченко А.А.

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: rector@krasgmu.ru; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, e-mail: impn@impn.ru

Исследованы особенности метаболизма лимфоцитов у больных активной акромегалией. Состояние ряда основных метаболических процессов в лимфоцитах крови при активной стадии акромегалии характеризуется низкой интенсивностью наработки интермедиатов для реакций макромолекулярного синтеза и аэробных процессов при снижении активности глутатион-зависимой антиоксидантной системы. Наряду с этим при активной стадии заболевания происходит разобщение между повышенным окислением субстратов в цикле Кребса и интенсивностью фосфорилирования АДФ, приводящее к пониженному образованию АТФ и недостаточности клеточного дыхания. Установленные изменения внутриклеточного метаболизма лимфоцитов при активной акромегалии, несомненно, соответствуют нарушению функциональной реактивности клеток иммунной системы и могут являться метаболической основой для развития онкологических осложнений акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, лимфоциты, дегидрогеназы, внутриклеточный метаболизм

THE INTRACELLULAR METABOLISM FEATURES OF BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH ACTIVE ACROMEGALY

¹Dudina M.A., ¹Dogadin S.A., ²Savchenko A.A.

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: rector@krasgmu.ru; ²Institute for Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences; Krasnoyarsk, e-mail: impn@impn.ru

Authors studied the lymphocytes metabolism in patients with active acromegaly. In acromegaly the condition row of the main lymphocytes metabolic processes is remarkable for low intensity of intermediators formation for macromolecular synthesis and aerobic process, but in the decreasing activity of glutathione-dependent antioxidant system. Also, in acromegaly is observed the accompanied between the high level of oxidation reaction in Krebs cycle and ADP phosphorylation leading to depression of ATP formation and cell breath insufficiency. These changes in intracellular metabolism of blood lymphocytes in acromegalics corresponding with functional activity disorders of immune cells, and may appearing as metabolic basis of oncological complication in acromegaly.

Keywords: acromegaly, lymphocytes, dehydrogenases, intracellular metabolism

Акромегалия представляет собой тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное длительной нерегулируемой гиперсекрецией гормона роста (СТГ). Ведущей причиной акромегалии является патологическая пролиферация соматотропных клеток аденогипофиза с развитием аденомы [1]. Нерегулируемая гиперсекреция опухолью СТГ, стимулирующего продукцию тканевых гормонов-посредников – инсулиноподобных ростовых факторов ИФР-I и ИФР-II способствует развитию в организме множественных системных и обменных нарушений, среди которых выделяют акромегалическую кардиомиопатию, артериальную гипертензию, респираторную недостаточность, остеоартропатию, сахарный диабет, вторичные онкологические заболевания, а также нарушения в функционировании иммунной системы [6, 7, 9]. Следствием продолжительного воздействия

повышенных концентраций СТГ и ИФР-I является не только прогрессирующее увеличение объема и нарушение дифференцировки клеточной массы, но и изменение функциональной активности клеток иммунной системы. Расстройства важнейших внутриклеточных биохимических процессов создают низкий противоопухолевый потенциал иммуноцитов и способствуют развитию различных неопластических процессов, которые оказывают негативное влияние на качество и продолжительность жизни больных акромегалией [13, 14, 15].

Известно, что функциональное состояние любой клетки организма в значительной степени зависит от внутриклеточных метаболических процессов. Особенности метаболизма клеток в наибольшей степени отражают дегидрогеназы, характеризующие в основном два типа метаболических процессов, от которых зависит функциони-

рование клетки, – энергетику и синтез [3]. В свою очередь СТГ и подконтрольный ему ИФР-I являются важнейшими модуляторами функциональной активности иммунных клеток, так как реализуют свое воздействие через рецепторный аппарат на систему внутриклеточного обмена и ряд важнейших биохимических реакций лимфоцитов [8, 10, 12]. Зависимость синтетических и энергетических процессов от концентрации ростовых факторов позволяет использовать лимфоциты периферической крови в качестве объекта исследований нарушений внутриклеточного обмена веществ при акромегалии [5].

Целью данного исследования являлось изучение активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у больных активной акромегалией.

Материалы и методы исследования

Уровень активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови исследован в группе из 88 больных активной акромегалией, из них 67 (76,1%) женщин и 21 (23,8%) мужчин. Возраст больных акромегалией колебался от 27 до 77 лет и в среднем составил $51,81 \pm 11,89$ лет. Соотношение мужчин и женщин – 1:2. Длительность латентного периода акромегалии варьировала от 1 года до 25 лет, медиана – 4,67 лет [1,29; 7,37]. Показатели активной стадии акромегалии основывались на международном соглашении участников Гипофизарного общества и Европейской нейроэндокринологической ассоциации [11] и включали в себя следующие положения: клинические признаки активности процесса, превышение уровня СТГ в сыворотке крови более 0,4 нг/мл натощак, содержание ИРФ-I выше соответствующей возрастной и половой нормы, а также отсутствие подавления уровня СТГ менее 1 нг/мл при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с 75 граммами глюкозы. Определение содержания в сыворотке крови СТГ и ИРФ-I проводили методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов СТГ ELISA (DBC, Канада) и ИРФ-I ELISA (IDS, США). Референсный диапазон базального уровня СТГ для взрослых соответствовал чувствительности метода определения и составлял 0,06–5,0 нг/мл. Глюкозотолерантный тест с нагрузкой 75 г глюкозы для выяснения степени активности акромегалии выполняли, измеряя исходный уровень СТГ в плазме крови и сравнивая с показателями СТГ через 30, 60, 90 и 120 минут. Активная стадия акромегалии регистрировалась при отсутствии снижения концентрации СТГ ниже 1 нг/мл за период проведения теста. Концентрация ИРФ-I у обследуемых больных в последующем сопоставлялась с возрастными и половыми нормами по таблицам лаборатории Esotegix (США). Контрольная группа состояла из 85 практически здоровых людей, соответствующих по возрасту и полу основной группе. Биологическим методом определяли активность глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), НАД- и НАДН-зависимых реакций лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимых реакций малатдегидро-

геназы (МДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), прямых и обратных реакций НАД- и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ (НАД-ГДГ и НАДН-ГДГ, НАДФ-ГДГ и НАДФН-ГДГ соответственно) и глутатионредуктазы (ГР) [2, 3]. Анализ данных проведен с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 7.0 (StatSoft Inc., США). Проверка количественных данных на нормальность проводилась с помощью теста Шапиро – Уилкса (Shapiro – Wilks W-test). По результатам теста гипотеза о нормальности распределения данных отвергнута. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м процентилем ($Me [C_{25}-C_{75}]$). Анализ связи признаков проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Критический уровень достоверности нулевой гипотезы был принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных с активной акромегалией на фоне ярких клинических признаков заболевания (увеличение стоп и кистей, надбровных дуг, выступание нижней челюсти, выраженные головные боли, рефрактерная к терапии артериальная гипертензия и др.) выявлялись крайне высокие концентрации ростовых факторов в сыворотке крови. На момент клинико-иммунологического исследования уровень базального СТГ у обследуемых больных составил 16,91 нг/мл [7,39; 45,19], СТГ на 60 и 120 минуте ОГТТ – 10,59 нг/мл [4,29; 39,38] и 11,61 нг/мл [4,69; 33,02] соответственно. Медиана ИРФ-I у больных с активной стадией заболевания превышала верхнюю границу возрастной и половой нормы в 2–6 раз и была равна 580,51 мкг/л [401,04; 801,02].

При визуализации хиазмально-селлярной области методом МРТ выявлено наличие макроаденомы у большинства пациентов и лишь у 9 (21%) размеры опухоли составляли менее 10 мм в диаметре (микроаденомы).

При изучении уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ и концентрации ключевых интермедиатов в лимфоцитах крови у больных активной акромегалией выявлены выраженные отличия от показателей контрольной группы (таблица).

В целом при активной акромегалии, в условиях хронической гиперпродукции ростовых факторов, выявлена низкая интенсивность внутриклеточных метаболических реакций лимфоцитов. Исследуемые НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы находятся на разных метаболических путях лимфоцитов, поэтому их низкая активность в условиях хронической гиперпродукции СТГ/ИРФ-I отражает особенности различных сторон внутриклеточного обмена веществ при акромегалии. При изучении активности митохондриальных

НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ обнаружено снижение всех исследуемых НАД-зависимых оксидоредуктаз: НАДИЦДГ, НАДГДГ и МДГ, что позволяет констатировать низкий уровень потока по циклу трикарбоновых кислот. Подобное изменение активности дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот позволяет предположить, что на терминальных стадиях лимонного цикла происходит ингибирование субстратного потока [2, 5]. Высокая активность этого фермента в лимфоцитах больных акромегалией свидетельствует о повышенном синтезе указанных субстратов и интенсивности пластических процессов при данной патологии. Известно, что Г6ФДГ тесно взаимосвязана

с глутатионовой системой антиоксидантной защиты [3, 5]. Но, несмотря на значительную активность Г6ФДГ при акромегалии наблюдалось снижение активности, ГР. Возможно, в связи с низкой активностью ГР при акромегалии нарастает дефицит цистеина, недостаток которого в клетках иммунной системы приводит к развитию иммунодефицитных состояний [4]. Выявленное нарушение баланса между воздействием прооксидантных факторов и функциональными возможностями антиоксидантной системы при акромегалии ведет к избыточному неферментному свободнорадикальному окислению, снижая тем самым функциональную активность лимфоцитов.

Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в лимфоцитах крови у здоровых людей и больных активной акромегалией (Ме [С25-С75])

Ферменты	Контроль <i>n</i> = 85 1		Активная акромегалия <i>n</i> = 88 2	
	Ме	С ₂₅ -С ₇₅	Ме	С ₂₅ -С ₇₅
Г6ФДГ	5,75	4,5–7,25	0,91	0,02–9,98
				$p_1 < 0,05$
ГЗФДГ	37,0	31,0–43,0	0,24	0,01–18,68
ЛДГ	2,1	1,52–2,73	3,26	0,01–55,92
				$p_1 < 0,001$
НАДФМДГ	65,0	52,0–72,0	0,18	0,01–2,02
НАДФГДГ	1,3	0,9–1,8	0,01	0,005–0,07
НАДФИЦДГ	43,0	35,0–48,0	0,12	0,0–5,0
				$p_1 < 0,001$
МДГ	0,83	0,6–1,26	0,77	0,01–29,71
				$p_1 < 0,01$
НАДГДГ	28,0	22,0–34,0	0,03	0,01–6,67
				$p_1 < 0,05$
НАДИЦДГ	0,57	0,38–0,86	0,01	0,005–6,62
				$p_1 < 0,01$
НАДН-ЛДГ	18,0	14,0–22,0	0,66	0,03–3,97
				$p_1 < 0,01$
НАДН-МДГ	0,36	0,24–0,55	0,74	0,1–4,03
				$p_1 < 0,001$
ГР	15,0	11,0–20,0	0,01	0,005–15,61
				$p_1 < 0,01$
НАДН-ГДГ	0,3	0,21–0,42	0,27	0,01–2,26
				$p_1 < 0,001$
НАДФН-ГДГ	18,0	14,0–23,0	14,42	0,51–45,54
				$p_1 < 0,01$

Пр и м е ч а н и е . p_1 – статистически достоверные различия с контрольными величинами.

Кроме того, снижение активности НАДФГДГ и НАДГДГ у обследуемых больных позволяет предположить, что в условиях хронической гиперсекреции СТГ дефицит глутамата связан с резко возросшей потребностью в нем быстропролиферирующих клеток. С этим же может быть связано и повышение активности МДГ в лимфоцитах крови у больных акромегалией, которое отражает интенсификацию субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот, основного метаболического процесса в митохондриях, определяющего образование интермедиатов для аэробного дыхания. В то же время в группе больных акромегалией наблюдалось снижение активности НАДН-зависимой реакции МДГ, которая является ключевой в системе малаг-аспаратного водородного шунта митохондрий и поддерживает водородный градиент для осуществления окислительного фосфорилирования. Кроме того, выявленные обратные взаимосвязи между уровнями активности ферментов и ростовыми факторами (СТГ и НАДН-ГДГ ($r = -0,52$; $p = 0,014$), ИФР-I и НАДФН-ГДГ ($r = -0,56$; $p = 0,007$)) отражают регуляторные влияния СТГ/ИФР-I оси на внутриклеточный метаболизм. Данный феномен подтверждает наличие интегрированных взаимодействий между ростовыми факторами и важнейшими метаболическими реакциями лимфоцитов, следовательно, их концентрация отражает особенности регуляции различных сторон внутриклеточного обмена веществ при акромегалии.

Заключение

Таким образом, описанные выше изменения метаболизма лимфоцитов играют существенное значение в обеспечении адаптационных механизмов, перестройки иммунитета, повышении резистентности всего организма при таком тяжелом заболевании, как акромегалия. Метаболизм лимфоцитов при активной акромегалии отличается низким уровнем внутриклеточных биохимических процессов с недостаточностью реакций макромолекулярного синтеза и таких важных энергетических субстратов клетки, как глутаматергическая система и глутатионовый комплекс.

Список литературы

1. Молитвослова Н.Н. Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении. Обзор литературы // Пробл. Эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 45–59.
2. Савченко А.А. Высококочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека биолюминесцентным методом / А.А. Савченко, Л.Н. Сунцова // Лабораторное дело. – 1989, № 11. – С. 23–25.
3. Савченко А.А. Биолюминесцентное определение активности НАД- и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ лимфоцитов // Лабораторное дело. – 1991, № 11. – С. 22–25.
4. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В., Держачева Т.И. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1995. – Т. 119, № 2. – С. 181–183.
5. Biagotti E., Bosch K.S., Ninfali P. et al. // J. Histochem. Cytochem. – 2000. – Vol. 48, № 7. – P. 971–977.
6. Colao A. Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor-I System and Connective Tissues: Basic Aspects and Clinical Implications / A. Colao, A. L. Barkan, R. Scarpa // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 29–42.

7. Dagdelen S. Increased thyroid cancer risk in acromegaly / S. Dagdelen, N. Cinar, T. Erbas // Pituitary. – 2014. – Vol. 17, № 4. – P. 299–306.
8. Geffner M. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on T- and B-lymphocytes and immune function // Acta Paediatr. – 1997. – Vol. 423, № 1. – P. 76–79.
9. Jenkis P.J. Evidence for a link between IGF-I and cancer / P. J. Jenkis, S.A. Bustin // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 151. – P. 17–22.
10. Kelley K.W. From hormones to immunity: the physiology of immunology // Br. Behav. Imm. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 95–113.
11. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 10. – P. 1–30.
12. Weroha S.J. The insulin-like growth factor system and cancer / S.J. Weroha, P. Haluska // Endocrinol. Metab. Clin. North America – 2012. – Vol. 41, № 2. – P. 335–350.
13. Tenore A. The expression and function of GH/IGF-I receptors in the immune system // NeuroImm. Biol. – 2002. – Vol. 2. – P. 67–86.
14. Weigent D.A. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 production by cells of the immune system // NeuroImm. Biol. – 2002. – Vol. 2. – P. 87–100.
15. Wolk A. The growth hormone and insulin-like growth factor I axis, and cancer // Lancet. – 2004. – Vol. 363, № 9418. – P. 1336–1337.

References

1. Molitvoslovova N.N. Akromegalija: sovremennye dostizhenija v diagnostike i lechenii. Obzor literatury // Probl. Jendokrinol. 2011. no. 1. pp. 45–59.
2. Savchenko A.A. Vysokochuvstvitel'noe opredelenie aktivnosti degidrogenaz v limfocitah perifericheskoj krovi cheloveka bioluminescentnym metodom / A.A.Savchenko, L.N. Suncova // Laboratornoe delo. 1989, no. 11. pp. 23–25.
3. Savchenko A.A. Bioluminescentnoe opredelenie aktivnosti NAD- i NADF-zavisimyh glutamatdegidrogenaz limfocitov // Laboratornoe delo. 1991, no. 11. pp. 22–25.
4. Trufakin V.A., Shurlygina A.V., Dergacheva T.I. i dr. // Bjull. jeksperim. biol. i med. 1995. T. 119, no. 2. pp. 181–183.
5. Biagotti E., Bosch K.S., Ninfali P. et al. // J. Histochem. Cytochem. 2000. Vol. 48, no. 7. pp. 971–977.
6. Colao A. Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor-I System and Connective Tissues: Basic Aspects and Clinical Implications / A. Colao, A.L. Barkan, R. Scarpa // Rheum. Dis. Clin. N. Am. 2005. Vol. 31, no. 1. pp. 29–42.
7. Dagdelen S. Increased thyroid cancer risk in acromegaly / S. Dagdelen, N. Cinar, T. Erbas // Pituitary. 2014. Vol. 17, no. 4. pp. 299–306.
8. Geffner M. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on T- and B-lymphocytes and immune function // Acta Paediatr. 1997. Vol. 423, no. 1. pp. 76–79.
9. Jenkis P.J. Evidence for a link between IGF-I and cancer / P.J. Jenkis, S.A. Bustin // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol. 151. pp. 17–22.
10. Kelley K. W. From hormones to immunity: the physiology of immunology // Br. Behav. Imm. 2004. Vol. 18, no. 2. pp. 95–113.
11. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 10. pp. 1–30.
12. Weroha S.J. The insulin-like growth factor system and cancer / S.J. Weroha, P. Haluska // Endocrinol. Metab. Clin. North America 2012. Vol. 41, no. 2. pp. 335–350.
13. Tenore A. The expression and function of GH/IGF-I receptors in the immune system // NeuroImm. Biol. 2002. Vol. 2. pp. 67–86.
14. Weigent D.A. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 production by cells of the immune system // NeuroImm. Biol. 2002. Vol. 2. pp. 87–100.
15. Wolk A. The growth hormone and insulin-like growth factor I axis, and cancer // Lancet. 2004. Vol. 363, no. 9418. pp. 1336–1337.

Рецензенты:

Куртасова Л.М., д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск;
 Матюшин Г.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 616.617-003.7-616-71

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОСТРОМ АБДОМИНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ

¹Емельянов С.З., ¹Морозов В.В., ¹Шевела А.И., ²Капсаргин Ф.П.

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, e-mail: doctor.morozov@mail.ru;

²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

Приведен собственный опыт лечения 122 экстренных пациентов с уретеролитиазом. Предложена модификация протокола ультразвуковой диагностики, применен собственный алгоритм поиска причин острого абдоминального синдрома. Использование оптимизированной методики ультразвукового исследования с целью выявления конкрементов нижней трети мочеточника при остром абдоминальном синдроме приводит к улучшению результатов лечения. Обоснованное дополнение трансабдоминального ультразвукового сканирования эндокавитальным дает возможность оценить состояние стенок мочеточника, его проходимость. Получаемые данные являются дополнительным основанием для построения тактики консервативного лечения и оперативного пособия в неотложной хирургии. Уменьшается время постановки диагноза, снижается число рентгенологических исследований для дифференциальной диагностики при остром абдоминальном синдроме. Исключается ненужная консервативная изгоняющая терапия, оперативное вмешательство проводится в ранние сроки, что приводит к уменьшению сроков пребывания в стационаре.

Ключевые слова: острый абдоминальный синдром, уретеролитиаз, ультразвуковая диагностика, эндокавитальное сканирование

NEW OPPORTUNITIES OF ULTRASOUND DIAGNOSIS IN ACUTE ABDOMINAL SYNDROME

¹Emelyanov S.Z., ¹Morozov V.V., ¹Shevela A.I., ²Kapsargin F.P.

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: doctor.morozov@mail.ru;

²Krasnoyarsky State Medical University prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

The paper presents our own experience of treatment of 122 emergency patients with ureterolithiasis. The authors proposed a modification of the protocol of ultrasound diagnosis, to apply its own search algorithm causes of acute abdominal syndrome. Optimized ultrasound technique used to identify the lower third of the ureter stones with acute abdominal syndrome. This leads to improved clinical outcomes. Was justified addition transabdominal ultrasound scanning by intracavitary scan. This makes it possible to assess the condition of the walls of the ureter, its patency. The new data are an additional basis for choice of tactics of conservative treatment and surgical benefits in emergency surgery. This reduces the time of diagnosis, reducing the number of x-ray studies for the differential diagnosis for acute abdominal syndrome, eliminating unnecessary conservative expulsive therapy. Surgical intervention is carried out in the early stages. This leads to a decrease in the length of stay in hospital.

Keywords: acute abdominal syndrome, ureterolithiasis, ultrasound diagnostics, intracavitary scan

Почечная колика является одним из ведущих заболеваний псевдоабдоминального хирургического синдрома и рассматривается в первом десятке списка причин дифференциальной диагностики основных нозологий в структуре острого живота [4, 6]. Обструктивные уропатии являются самой частой после острого аппендицита причиной обращений и госпитализаций в ургентную хирургическую службу. Эти нозологии характеризуются большим разнообразием трудно дифференцируемых клинических проявлений [2, 3]. До 47% диагнозов обструктивной уропатии клинически устанавливается ошибочно по множеству различных причин [1], в том числе влияющих на информативность инструментальных (ультразвуковых) исследований, включая опыт и мастерство оператора

[6]. Тем не менее в специальной литературе по тематике ультразвуковой диагностики в неотложной практике опубликованы исследования и разработанные методики УЗ диагностики, позволяющие с высокой диагностической точностью высказываться об основных причинах болей и заболеваний, повлекших оперативное пособие в неотложной урологии [5]. Имеются единичные сообщения о высокой точности УЗ метода в выявлении причин обструкции нижней трети мочеточника [7, 8]. Из-за различий диагностических подходов, разобщенности и ряда субъективных противоречий отсутствует единая универсальная высокоточная диагностическая методика, позволяющая быстро, инструментально, объективно, неинвазивно, надежно решить клинко-диагностическую задачу.

В нашем исследовании мы попытались применить оптимизированные лучевые протоколы при диагностике уретеролитиаза в неотложной урологии с целью оценки их применимости и эффективности в клинической практике.

Методы и материалы исследования

Данное исследование основано на анализе 122 историй болезни пациентов, поступивших по экстренным показаниям на стационарное лечение в хирургическое и урологическое отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2» (г. Новосибирск). Пациенты обращались в стационар самостоятельно или были направлены и доставлены бригадами скорой медицинской помощи с диагнозом «острый живот» для проведения дифференциальной диагностики абдоминального болевого синдрома и дальнейшего оказания по показаниям неотложной специализированной медицинской помощи. Обследование и лечение осуществляли согласно действующим медицинским экономическим стандартам.

В контрольную группу (69 человек) вошли пациенты с верифицированным диагнозом каменной обструкции мочеточника, к которым применялись стандартные протоколы диагностического поиска.

В основную группу (53 человека) вошли пациенты с верифицированным диагнозом каменной обструкции мочеточника, к которым в ходе обследования была применена оптимизированная методика ультразвукового исследования с целью выявления конкрементов нижней трети мочеточника.

То есть, если имелись ясные клинические указания на конкремент дистального отдела мочеточника, либо в случаях необходимой дифференциальной диагностики с заболеваниями, альтернативными почечной колике, применяли методику интракавитального поиска конкрементов дистального отдела мочеточника и регистрации мочеточниковых выбросов. Данная методика дополняла трансабдоминальное сканирование. Отличительной особенностью в подходах к ультразвуковой диагностике конкрементов дистальных отделов мочеточника являлось использование методики интракавитального сканирования не только для выявления конкрементов (их локализация, размеры, количество, наличие тока мочи в зоне стояния конкремента), но и для оценки толщины стенки мочеточника в зоне фиксации конкремента. Толщина стенки мочеточника и экзогенность подслизистого слоя были использованы нами для определения потенциальной проходимости мочеточника для конкремента. Данная информация представляется нам важной для последующего выбора урологической тактики.

Состав групп характеризовался сопоставимостью по гендерно-возрастным признакам, нозологическим формам, давности заболевания, сопутствующей патологии, видам оперативного вмешательства (таблица).

В контрольной группе было оперировано 57 пациентов, 12 проведены консервативно. При использовании оптимизированной методики ультразвукового исследования в основной группе из 53 человек оперировано было 33, остальные пролечены консервативно. Конкременты отошли самостоятельно с током мочи.

Характер и численность выполненных оперативных вмешательств в группах исследования

Вид операции	Кол-во в группе контроля	Кол-во в основной группе
Уретеролитотомия н/з	4	0
Уретеропиелоскопия с литоэкстракцией н/з	12	8
Уретеропиелоскопия с контактной литотрипсией н/з	37	24
Перкутанная нефростомия	4	1
Всего	57	33

Результаты исследования и их обсуждение

Проведённый сравнительный анализ чувствительности и специфичности предлагаемого ультразвукового протокола при диагностике конкрементов нижней трети мочеточников в экстренной урологии показал, что у женщин дополнение рутинного трансабдоминального сканирования методикой трансвагинального ультразвукового исследования с использованием высокочастотного датчика (по оригинальной методике) привело к увеличению такого показателя, как чувствительность, с 62 до 91 %, специфичности с 71 до 98 %.

Анализ результатов трансабдоминального сканирования, дополненного методикой трансректального ультразвукового исследования у мужчин, продемонстрировал возрастание чувствительности с 54 до 76 %, а специфичности с 70 до 86 %.

При оценке воспроизводимости методики с учётом квалификации специалистов и существующего приборного парка был сделан вывод о доступности методики и перспективной возможности реализации в экстренной хирургии и урологии предлагаемого подхода в ультразвуковой диагностике каменной обструкции мочеточников у пациентов с абдоминальным синдромом.

Реализация предложенного алгоритма поиска причины обструкции мочеточников на основе обоснованного дополнения трансабдоминального ультразвукового сканирования эндокавитальным дает возможность оценить состояние стенок мочеточника, его проходимость. Получаемые данные являются дополнительным основанием для построения тактики консервативного лечения и оперативного пособия в неотложной хирургии.

Это позволяет существенно уменьшить время для постановки диагноза, что

особенно важно в ургентной хирургии; уменьшить, а в большинстве случаев исключить рентгенологические исследования, которые, как известно, могут приводить к рентгениндукированным нефропатиям. Важным моментом реализации данного подхода в ургентной хирургии представляется действительная возможность исключить ненужную консервативную изгоняющую терапию произвести оперативное вмешательство в ранние сроки, уменьшив сроки пребывания в стационаре, а также исключить «ненужные» операции.

Заключение

Таким образом, предлагаемая методика комбинированного (трансабдоминального и эндокавитального) ультразвукового исследования при почечной колике позволяет с высокой диагностической точностью визуализировать конкременты нижней трети мочеточника. Использование предлагаемого диагностического протокола при каменной обструкции мочеточника позволяет на ранних этапах оценивать выраженность отека и ригидности мышечной оболочки мочеточника, что является важными факторами для определения последующей хирургической тактики. Применение оптимизированного протокола ультразвукового исследования при абдоминальном синдроме снижает среднее затратное время постановки клинического диагноза до 1 часа, частоту использования инвазивных методик, а также ионизирующих методов обследования.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Винаров А.З. и др. Дифференциальная диагностика почечной колики // Хирургия. – 2001. – № 9. – С. 22–25.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Абдоминальные боли: этиология, патогенез, диагностика, врачебная тактика // Практикующий врач. – 2002. – № 1. – С. 39–41.
3. Найхус Л.М., Вителло Д.М., Конден Р.Э. Боль в животе: пер. с англ. / под ред. И.С. Осипова, Ю.М. Панцырева. – М.: Бином, 2000. – 320 с.
4. Франк М.А., Гайтова М.Р., Константинов Н.Н. Дифференциальная диагностика острого гестационного пиелонефрита (ОГП) и острых хирургических заболеваний органов брюшной полости // Уральский медицинский журнал. – 2008. – Т. 54. – № 14. – С. 13–18.

5. Pinto A., Caranci F., Romano L., Carrafiello G., Fonio P., Brunese L. Learning from errors in radiology: a comprehensive review // Semin Ultrasound CT MRI. – 2012. – № 33. – P. 379–382.

6. Reginelli A., Mandato Y., Solazzo A., Berritto D., Iacobellis F., Grassi R. Errors in the radiological evaluation of the alimentary tract // Semin Ultrasound CT MR. – 2012. – № 33(4). – P. 308–17.

7. Ultrasound vs CT for the detection of ureteric stones in patients with renal colic / M. Patlas [et al.] // Brit. J. of Radiology. – 2001. – Vol. 74. – P. 901–904.

8. Yoon D.Y. Transrectal ultrasonography of distal ureteral calculi: comparison with intravenous urography / D.Y. Yoon, S.H. Bae, C.S. Choi // J. of Ultrasound in Medicine. – 2000. – Vol. 19, № 4. – P. 271–275.

References

1. Alyaev Y.G., Rapoport L.M., Vinarov A.Z. et al. *Khirurgiya Surgery*, 2001. no. 9. pp. 22–25.
2. Grigoriev P.Ya., Yakovenko E.P. *Praktikuyushchiy vrach Practitioner*, 2002. no. 1. pp. 39–41.
3. Nayhus L.M., Vitello D.M., Conde R.E. *Bolvzhivote [Abdominal pain]*. Moscow, Binom, 2000.
4. Frank M.A., Gaitova M.R., Konstantinov H.N. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* Urals medical journal, 2008. T.54. no. 14. pp. 13–18.
5. Pinto A., Caranci F., Romano L., Carrafiello G., Fonio P., Brunese L. Learning from errors in radiology: a comprehensive review // Semin Ultrasound CT MRI. 2012. no. 33. pp. 379–382.
6. Reginelli A., Mandato Y., Solazzo A., Berritto D., Iacobellis F., Grassi R. Errors in the radiological evaluation of the alimentary tract // Semin Ultrasound CT MR. 2012. no. 33(4). pp. 308–17.
7. Ultrasound vs CT for the detection of ureteric stones in patients with renal colic / M. Patlas [et al.] // Brit. J. of Radiology. 2001. Vol. 74. pp. 901–904.
8. Yoon D.Y. Transrectal ultrasonography of distal ureteral calculi: comparison with intravenous urography / D.Y. Yoon, S.H. Bae, C.S. Choi // J. of Ultrasound in Medicine. 2000. Vol. 19, no. 4. pp. 271–275.

Рецензенты:

Смагин А.А., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории лимфодетоксикации Учреждения Российской академии медицинских наук «Научно-исследовательского институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск;

Майбородин И.В., д.м.н., профессор, научный консультант АНО «Центр Новых Медицинских Технологий в Академгородке», г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

УДК 716.089.28/.29-77-074(021)

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОВЕДЕНИЯ МОДЕЛИ МЕТАЛЛОКЕРАМИЧЕСКОГО МОСТОВИДНОГО ПРОТЕЗА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ

Жулев Е.Н., Демин Д.Н., Ершов П.Э.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: rector@gma.nnov.ru

Целью исследования явилась оценка поведения модели металлокерамического мостовидного протеза с двусторонней опорой под действием разнонаправленной нагрузки и повышение качества протезирования мостовидными протезами при лечении включенных дефектов зубных рядов. С учетом характеристик нами была построена математическая модель металлокерамического мостовидного протеза, опорных зубов, цемента, пародонта и окружающих их десны и костной ткани. При воздействии функциональной нагрузки мы учитывали её направление и оценивали характер смещения и напряжений в этих структурах. Теоретической основой для моделирования деформирования металлокерамического мостовидного протеза и тканей являются методы и подходы теории упругости. Таким образом, полученные результаты позволят врачу оптимизировать выбор конструкции металлокерамического мостовидного протеза и повысить качество лечения пациентов с частичной потерей зубов.

Ключевые слова: математическая модель, металлокерамический мостовидный протез, функциональная нагрузка, теория упругости

ANALYSIS RESULTS OF MATHEMATICAL SIMULATION MODEL BEHAVIOR OF METAL-CERAMIC DENTAL BRIDGE INFLUENCED FUNCTIONAL LOAD

Zhulev E.N., Demin D.N., Ershov P.E.

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, e-mail: rector@gma.nnov.ru

The aim of the study was to evaluate the behavior of the model cermet bridge with bilateral support under the multidirectional load and improve the quality of prosthetic bridges included in the treatment of dental arch defects. Given the characteristics we constructed a mathematical model of a metal-ceramic bridge, abutments, cement, periodontal, and the surrounding gums and bone. When exposed to a functional load, we considered it to evaluate the nature and direction of displacement and stress in these structures. Theoretical basis for modeling deformation cermet bridge and tissues are the methods and approaches of the theory of elasticity. Thus, the obtained results will allow the doctor to optimize the selection of a cemented bridge design and improve the treatment of patients with partial loss of teeth.

Keywords: mathematical model, cermet bridge, functional load, theory of elasticity

В настоящее время большое внимание клиницистов приковано к ортопедическому лечению включенных дефектов зубных рядов с помощью металлокерамических мостовидных протезов. В то же время накопленный клинический опыт показывает, что этот метод лечения весьма далек от совершенства. Особенно это относится к вопросам планирования конструкции металлокерамического протеза при различных клинических условиях, обусловленных прежде всего протяженностью дефекта зубного ряда, размерами клинических коронок естественных зубов и их положением на альвеолярном отростке, состоянием пародонта и беззубой альвеолярной части, соотношением оставшихся зубов, видом прикуса и т.д. [3]. Особую роль играет применение метода математического моделирования при анализе биомеханики протезов, а также создание программ компьютерного моделирования, позволяющих построить и проанализировать биомеханические свойства конструкций [1]. Важное место в решении практических задач ортопедической стоматологии занима-

ет исследование характера распределения упругих напряжений в тканях пародонта опорных зубов под воздействием протезов. Дополнительно возникающие напряжения при использовании несъемных мостовидных протезов вызывают перегрузку опорных зубов, что ведет к дистрофии пародонта, клинически проявляющейся в виде патологической подвижности зубов, к обнажению шейки зуба и к вторичному перемещению зубов [7]. Учет факторов, способствующих напряжению в металлокерамических мостовидных протезах, позволит значительно повысить качество ортопедического лечения и уменьшить число осложнений.

Цель исследования – изучение распределения смещения и напряжений в металлокерамическом мостовидном протезе с двусторонней опорой под воздействием разнонаправленной нагрузки.

Материал и методы исследования

Для исследования была создана математическая модель металлокерамического мостовидного протеза с опорой на зубы 34, 37. Модель включала в себя

челюстную кость, опорные зубы, периодонт и конструкцию протеза. Модель изготавливали как геометрически подобную реальной системе. Физические свойства материалов и тканей, задаваемые в математической модели, были взяты из справочной литературы и приведены в таблице.

Ткань, материал	Модуль упругости 1-го рода E (МПа)	Коэффициент поперечной деформации ν
Базис (металл)	200000	0.30
Зубное вещество дентин	14700	0.31
Челюстная кость	7000	0.3
Периодонт	50	0.4
Керамика	70000	0.19
Цемент фосфатный	13000	0.35

При построении математической модели за основу принимались геометрические данные, полученные сканированием зубного ряда больного. Затем из зубного ряда вырезались данные, относящиеся к изучаемым зубам, и переносились в программный пакет Rhinoseg 4.0. Для построения модели использовались методы сплайн-аппроксимаций. Для этого в Rhinoseg 4.0 импортировался набор точек, на который затем накладывалась сплайновая поверхность. Построенная таким образом часть модели хорошо повторяет все элементы жевательной поверхности зуба. Для построения модели однокоренного зуба вначале строились опорные линии. Затем на край жевательной поверхности и опорные линии накладывалась поверхность. Аналогично строились поверхности, моделирующие корень и препарированную часть зуба. Размеры и геометрические формы зубов выбирались на основе эскизов и атласов [2]. Внешняя поверхность периодонта создавалась как равноотстоящая от поверхности зубного корня на 0,1 мм. Внутренняя поверхность совпадает с поверхностью зуба, внешняя повторяет форму лунки. Окружающая костную ткань десна создается таким же образом, и с помощью готовых моделей периодонта формируются лунки для зубов.

Построение модели протеза начиналось с модели цементного слоя. Внутренняя поверхность цемента совпадает с препарированной поверхностью зуба. Внешняя поверхность цемента строилась как отстоящая от внутренней поверхности на заданное расстояние (0,1 мм). Внешние поверхности металлических коронок создавались согласно принятой технологии по опорным линиям. Модели базиса протезов отсутствующих зубов также создавались по принятой технологии по эскизам. После этого все элементы металлического базиса соединялись между собой. Керамический слой строился по тому же методу. За внешнюю поверхность керамики брались внешние поверхности зубов, построенные ранее. Внутренняя поверхность совпадает с внешней поверхностью металлического базиса металлокерамического мостовидного протеза. При соединении всех элементов используется гладкое сопряжение поверхностей. Таким образом построены все элементы модели: опорные зубы, периодонт, челюстная кость, цементный слой, металлический базис, керамическое покрытие.

Созданные геометрические модели экспортировались в программный пакет ANSYS, где строилась конечно-элементная сетка и задавались нагрузки. Функциональная нагрузка равномерно распределялась по всей жевательной поверхности металлокерамического мостовидного протеза. Боковая нагрузка прикладывалась перпендикулярно зубному ряду в язычном и щечном направлениях. Теоретической основой для моделирования деформаций протеза и тканей являются методы и подходы теории упругости. Для оценки опасности напряженного состояния применяются так называемые эквивалентные напряжения. Для металлов и сплавов в качестве эквивалентного напряжения традиционно используется интенсивность напряжений. Однако есть основания полагать [7], что состояние живых тканей зависит и от изменения объема и от знака напряжений. В связи с этим [7] для оценки биомеханической естественно-искусственной системы «челюсть – зубы – протез» мы использовали критерий Шлейхера – Надаи, зависящий от интенсивности касательных напряжений и величины среднего или гидростатического давления.

Данное биомеханическое исследование посвящено сравнительному анализу влияния различных вариантов крепления зубного протеза на напряженное состояние в тканях и элементах протеза. Для сравнения и анализа работы системы «челюсть – зубы – протез» мы использовали две величины: интенсивность напряжений (или напряжение по Мизесу), характеризующее энергию изменения формы, и среднее (или гидростатическое) напряжение. Для оценки напряженного состояния хрупких сред, таких как цемент или керамика, применяли критерий максимальных растягивающих напряжений.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате нашего исследования поведения математической модели металлокерамического мостовидного протеза с опорой на зубы 34 и 37 мы получили следующие результаты. При изучении перемещений по осям при воздействии нагрузкой наибольшее перемещение в горизонтальной плоскости (оси X и Y) испытывают бугры как опорных, так и искусственных зубов мостовидного протеза. При язычном направлении вертикальной силы максимальное смещение по оси Z испытывает щечная стенка опорного второго моляра, а также смещаются ткани вестибулярной поверхности альвеолярной части в области второго моляра (рис. 1). При язычно-щечном направлении вертикальной силы максимальное смещение по оси Z испытывает металлокерамический мостовидный протез в области щечных стенок опорного первого премоляра, искусственного второго премоляра и искусственного первого моляра.

Кроме смещения по осям нами было изучено суммарное смещение в металлокерамическом мостовидном протезе. При язычном направлении вертикальной силы максимальное суммарное смещение ло-

калίζεται на щечных и язычных бугорках премоляров, мезиально-щечных и мезиально-язычных бугорках первого моляра. При действии вертикальной силы в щечном на-

правлении максимальное суммарное смещение испытывают щечные бугорки премоляров и небольшой участок на мезиально-щечном бугорке искусственного первого моляра.

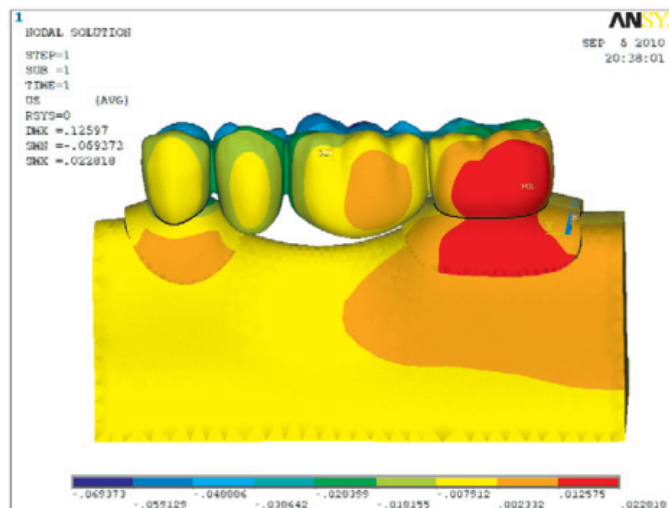


Рис. 1. Смещение по оси Z в модифицированной модели мостовидного протеза при действии силы в язычном направлении (вид со щечной поверхности)

Мы изучили каждый компонент металлокерамического мостовидного протеза в отдельности. По результатам математического моделирования поведения тканей опорного премоляра под воздействием функциональной нагрузки мы получили данные интенсивности напряжения (напряжения по Мизесу) и гидростатического давления. При язычном и щечном направлении вертикальной силы максимальная интенсивность напряжений концентрируется в пришеечной области зуба с дистальной стороны. При язычном направлении вертикальной силы максимальное объёмное растяжение величиной в 5,77 МПа испытывает вестибулярная поверхность корня зуба. При щечном направлении вертикальной силы объёмное растяжение величиной 2,4 МПа испытывает не только язычная поверхность корня, но и культи подготовленного под металлокерамический мостовидный протез премоляра. При этом объёмное сжатие локализуется на дистальной поверхности в области уступа подготовленного под металлокерамический мостовидный протез зуба (рис. 2).

емное растяжение при щечно-язычном направлении вертикальной силы испытывает пришеечная область мезиального корня зуба с мезиальной стороны. При этом гидростатическое давление рассеивается на мезиальном и дистальном корнях моляра, и становится равномерным на культе подготовленного под металлокерамический мостовидный протез моляра. На мезиальной поверхности в области уступа подготовленного под металлокерамический мостовидный протез зуба, а также в верхней трети апроксимальной поверхности мезиального корня ткани зуба испытывают объёмное растяжение.

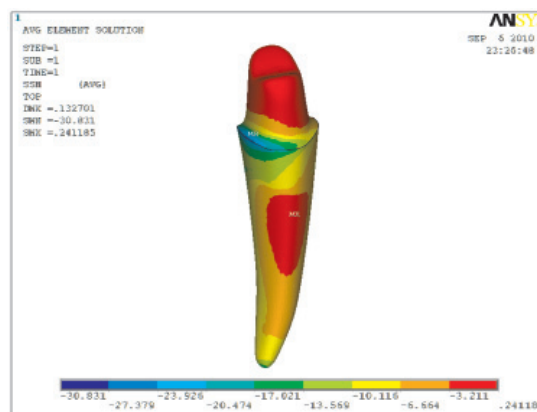


Рис. 2. Гидростатическое или среднее (по трём осям) давление в тканях премоляра при щечном направлении вертикальной силы

По результатам математического моделирования поведения периодонта премоляра под воздействием функциональной нагрузки при язычном направлении вертикальной силы максимальные эквивалентные напряжения испытывает дистальная поверхность пришеечной трети периодонта. При язычном направлении вертикальной силы объемное растяжение испытывает щечная поверхность пришеечной трети периодонта в области зубодесневого соединения, объемное сжатие локализуется на мезиальной поверхности пришеечной трети периодонта и так же в области зубодесневого соединения и периодонта верхушки зуба.

Математическое моделирование поведения периодонта моляра под воздействием функциональной нагрузки при язычном направлении вертикальной силы показало, что

максимальные эквивалентные напряжения величиной 6,1 МПа испытывает язычная поверхность пришеечной трети периодонта мезиального корня опорного моляра. При язычном направлении вертикальной силы объемное растяжение испытывает щечная поверхность пришеечной трети периодонта в межкорневой области, а также периодонт в области верхушки дистального корня. Объемное сжатие величиной 4,6 МПа испытывает межкорневая часть периодонта с язычной поверхности и верхняя треть дистального корня. При направлении вертикальной силы щечно-дистальная поверхность пришеечной трети периодонта испытывает объемное растяжение, объемное сжатие – периодонт в межкорневой части со щечной поверхности, а также в области верхушки мезиального корня (рис. 3).

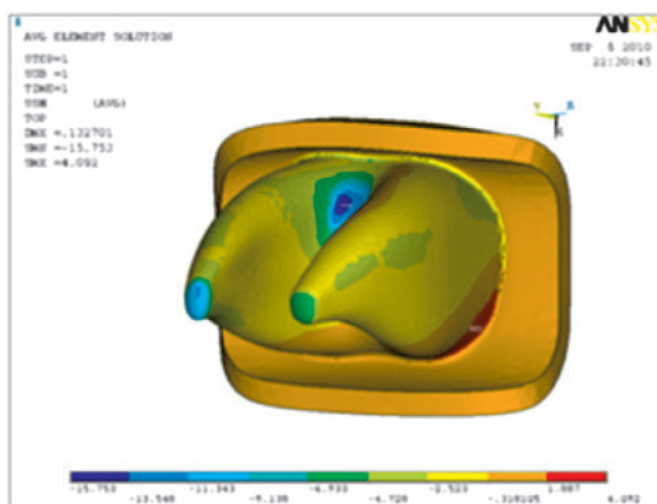


Рис. 3. Гидростатическое давление в периодонте моляра при щечном направлении вертикальной силы

Затем мы изучили воздействие нагрузки на десну в области металлокерамического мостовидного протеза. При щечном направлении вертикальной силы максимально напряжена десна щечной поверхности премоляра (35 МПа), при этом минимальные эквивалентные напряжения преобладают на десне, покрывающей гребень альвеолярной части, и в области лунок корней опорного моляра.

По результатам математического моделирования поведения цемента растягивающие напряжения в цементе распределяются сходно при разных направлениях функциональной нагрузки: максимально напряжен цемент дистальной поверхности. При щечном направлении вертикальной силы максимальные растягивающие напряжения испытывает цемент с язычной поверхности уступа, подготовленного под металлокерамический мостовидный протез зуба.

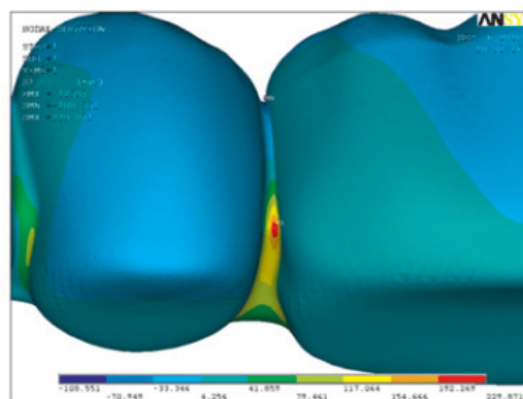


Рис. 4. Максимальное растягивающее напряжение в керамике при действии вертикальных сил в щечно-язычном направлении, обзор металлокерамического мостовидного протеза с щечной поверхности в области соединения искусственных зубов

Математическое моделирование поведения керамики металлокерамического мостовидного протеза под воздействием функциональной нагрузки дало следующие результаты. Как видно на рис. 4, при язычном и щечном направлениях вертикальной силы максимальные растягивающие напряжения испытывает межзубная область в промежуточной части керамики металлокерамического мостовидного протеза между искусственными премоляром и моляром.

При язычном и щечном направлении вертикальной силы на металлический базис мостовидного протеза максимальные напряжения по Мизесу испытывает межзубная область опорного первого премоляра и искусственного второго моляра металлического каркаса металлокерамического мостовидного протеза, а также соединение между искусственными премоляром и моляром и дистальная поверхность металлического каркаса коронки первого премоляра (рис. 5).

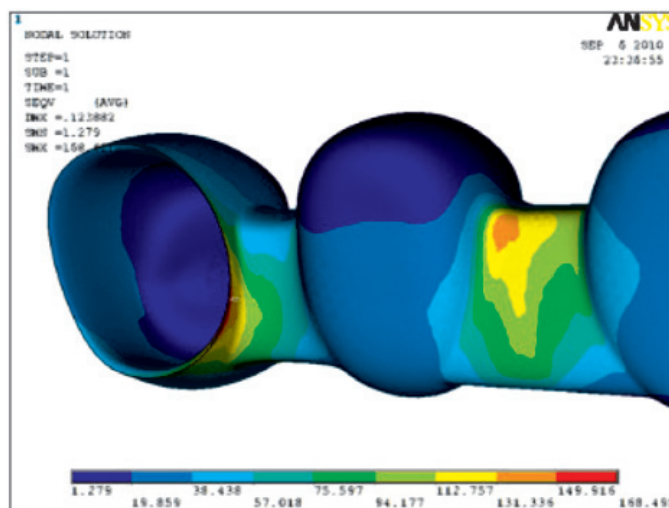


Рис. 5. Эквивалентные напряжения в металлическом базисе металлокерамического мостовидного протеза при действии вертикальных сил в язычно-щечном направлении, обзор металлокерамического мостовидного протеза с нижней стороны в области соединения искусственных зубов и опорного и искусственного премоляров

Заключение

При различных направлениях нагрузки, оказываемой на металлокерамический мостовидный протез с опорами на зубы 35, 37, наибольшему смещению подвержены бугорки опорных и искусственных зубов металлокерамического протеза. При изучении напряжений в керамике и металлическом каркасе мостовидного протеза максимально напряжены межзубные части его составляющих. Таким образом, учет полученных результатов позволит врачу оптимизировать выбор конструкции металлокерамического мостовидного протеза и повысить качество лечения пациентов с частичной потерей зубов.

Список литературы

1. Васидзу К. Вариационные методы в теории упругости и пластичности: пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 542 с.
2. Гайворонский И.В., Петрова Т.В. Анатомия зубов человека. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 56 с.
3. Жулев Е.Н. Ортопедическая стоматология. – М.: МИА, 2012. – 824 с.
4. Зенкевич О. Метод конечных элементов в технике: пер. с англ. – М.: Мир, 1975. – 536 с.
5. Чуйко А.Н. Еще раз о биомеханике пародонта. Часть 1 // Пародонтология. – 2007 – № 3. – С. 54–60.
6. Чуйко А.Н. Еще раз о биомеханике пародонта. Часть 2 // Пародонтология. – 2007. – № 4. – С. 45–52.

7. Чумаченко Е.Н. Математическое моделирование напряженно-деформированного состояния зубных протезов: учебное пособие / Е.Н. Чумаченко, С.Д. Арутюнов, И.Ю. Лебедеко. – М.: Молодая Гвардия, 2003. – 272 с.

References

1. Vasilyu K. *Variacionnye metody v teorii uprugosti i plastichnosti*, Moscow, 1987.
2. Gajvoronskij I.V., Petrova T.B. *Anatomija zubov cheloveka*, Moscow, 2005.
3. Julev E.N. *Ortopedičeskaya stomatologiya*, Moscow, 2012.
4. Zenkevich O. *Metod konečnyh jelementov v tehnike*, Moscow, 1975.
5. Chujko A.N. *Parodontologija*, 2007, no. 3, pp. 54–60.
6. Chujko A.N. *Parodontologija*, 2007, no. 4, pp. 45–52.
7. Chumachenko E.N., Arutjunov S.D., ILebedenko Ju. *Matematicheskoe modelirovanie naprjazhenno-deformirovanogo sostojanija zubnyh protezov*, Moscow, 2003.

Рецензенты:

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

Работа поступила в редакцию 29.12.2014.

ВНЕЗАПНЫЕ АРИТМИИ КАК ФАКТОР РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Клестер Е.Б., Бессонова А.С., Тимофеев А.В., Иванов О.А.

*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
Барнаул, e-mail: klester@bk.ru*

Изучены особенности психоэмоциональных и когнитивных нарушений у больных с внезапно возникшим нарушением ритма. Под наблюдением находилось 36 больных с внезапно возникшим нарушением ритма: пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) – у 20 (56%), трепетание предсердий – у 7 (19%), желудочковая тахикардия – у 3 (8%), наджелудочковая тахикардия – у 6 (17%). Мужчин – 22, женщин – 14. Средний возраст $63,6 \pm 3,3$. При анализе результатов нейропсихологического тестирования у пациентов во время внезапного нарушения ритма выявлен когнитивный дефицит, который проявлялся снижением слухоречевой краткосрочной, долговременной памяти и продуктивности запоминания на 27,2% ($p = 0,00$), 39,5% ($p = 0,00$) соответственно, а также зрительной кратковременной и долговременной памяти на 29,4% ($p = 0,00$) и 26,5% ($p = 0,00$) соответственно, по сравнению с группой контроля. Кроме того, было выявлено замедление психомоторной скорости (по таблицам Шульте) на 45,3% ($p = 0,00$) и снижение конструктивно-пространственного гнозиса (проба Йеркса) на 7,5% ($p = 0,00$) по сравнению с контрольной группой. Что касается собственных оценок памяти и внимания пациентов, то они, напротив, оказались выше у пациентов с нарушением ритма сердца. После восстановления синусового ритма имело место улучшение показателей когнитивной функции. Так, при выполнении корректурной пробы уменьшилось количество ошибок на 50,9% ($p = 0,01$), что говорит об улучшении внимания, психомоторная скорость увеличилась на 20% ($p = 0,02$) (таблица Шульте), также наблюдалось увеличение показателей слухоречевой кратковременной, долговременной памяти и продуктивности запоминания по сравнению с исходными результатами. Психоэмоциональный статус у больных во время и после восстановления синусового ритма характеризовался высокой частотой тревожно-депрессивных расстройств. Вывод. У большинства (83,6%) больных с внезапным нарушением ритма наблюдается когнитивная дисфункция, которая уменьшается после восстановления синусового ритма. Адекватное и своевременное выявление интеллектуально-мнестических и тревожно-депрессивных расстройств и их коррекция могут улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: нарушения ритма, когнитивная дисфункция, психоэмоциональные расстройства

SUDDEN ARRHYTHMIAS AS A RISK FACTOR OF COGNITIVE DISORDERS

Klester E.B., Bessonova A.S., Timofeev A.V., Ivanov O.A.

Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: klester@bk.ru

The peculiarities of psycho-emotional and cognitive disorders in patients with sudden-onset arrhythmia. 36 p-ts was observed with a sudden-onset rhythm disturbance: a paroxysm of atrial fibrillation (AF) at 20 (56%), atrial flutter – 7 (19%), ventricular tachycardia 3 (8%), supraventricular tachycardia 6 (17%). Male were 22, female – 14. The average age was $63,6 \pm 3,3$. In analyzing the results of neuropsychological testing in patients during sudden arrhythmias detected cognitive deficits manifested by a decrease in oral-aural short-term, long-term memory and productivity memorizing 27,2% ($p = 0,00$), 39,5% ($p = 0,00$), respectively, as well as visual short-term and long-term memory to 29.4% ($p = 0,00$) and 26.5% ($p = 0,00$), respectively, compared to the control group. Furthermore, it was revealed slowing of psychomotor speed (tables Schulte) to 45,3% ($p = 0,00$) and reducing structurally – spatial gnosis (sample Yerkes) to 7,5% ($p = 0,00$) compared to control group. As for their own assessments of memory and patients' attention, they, on the contrary, were higher in patients with rhythm disturbance. After the restoration of sinus rhythm occurred improvement in cognitive function. Thus, when performing the sample proofreading decreased the number of errors at 50,9% ($p = 0,01$), which indicates the improvement of attention, psychomotor speed increased at 20% ($p = 0,02$) (table Schulte) also observed increasing in performance audioverbal short-term, long-term memory and memorization productivity, compared with the initial results. Psycho-emotional status of patients during and after restoration of sinus rhythm was characterized by a high frequency of anxiety and depressive disorders. Conclusion: the majority (83.6%) of patients with sudden arrhythmia observed cognitive dysfunction, which decreases after restoration of sinus rhythm. Adequate and timely identification of intellectual – mental and anxiety and depressive disorders and their correction can improve the results of treatment.

Keywords: rhythm disturbances, cognitive dysfunction, psycho-emotional disorders

Аритмии сердца занимают особое место в ряду сердечно-сосудистой патологии и могут явиться причиной развития тромбозных осложнений (инфаркта, инсульта) и внезапной сердечной смерти, их этиологическая структура весьма неоднородна [1]. Для того чтобы наиболее полно рассмотреть последствия внезапного нарушения сердечного ритма, необходимо оценить особенности психической

адаптации к нему пациентов. Большинство авторов предполагают ведущими механизмами когнитивной дисфункции у больных с внезапным нарушением ритма нарушение церебральной перфузии и возникновение гипоперфузии жизненно важных органов за счет колебания сердечного выброса, приводящего к значительным метаболическим, нейроэндокринным и другим нарушениям [1, 2].

Известно, что атеросклеротическое поражение церебральных артерий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) усугубляет течение и «маскирует» клиническую картину основного заболевания, повышая в целом уровень летальности и фатальных сердечно-сосудистых происшествий. Отдельные исследования психологических проявлений внезапного нарушения сердечного ритма подтверждают значимость исследуемой проблематики в контексте комплексного подхода повышения приверженности лечению и улучшения медицинского прогноза [3, 4].

Выделение клиничко-психологических факторов нарушения психической адаптации помогло бы в определении мишенной психологического сопровождения пациентов с аритмиями сердца на амбулаторном этапе. Как известно, наличие психоэмоциональных нарушений способно усугублять выраженность когнитивных расстройств, их взаимосвязи достаточно сложны. Оба вида психических расстройств взаимосвязаны наличием общих патогенетических факторов и способны непосредственно влиять друг на друга [5, 6].

Цель работы: изучить особенности психоэмоциональных и когнитивных нарушений у больных с внезапно возникшим нарушением ритма.

Материалы и методы исследования

Клинические наблюдения включали общепринятые клиничко-функциональные исследования у 36 больных с внезапно возникшим нарушением ритма: пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) – у 20 (56%), трепетание предсердий – у 7 (19%), желудочковая тахикардия – у 3 (8%), наджелудочковая тахикардия – у 6 (17%). Этиологическими факторами нарушения ритма явились: ИБС – у 67% больных, гипертоническая болезнь – у 28% больных, постмиокардитический кардиосклероз – у 5% больных. Мужчин – 22, женщин – 14. Средний возраст $63,6 \pm 3,3$. Больные включались в исследование по мере поступления. Критерием исключения являлось наличие тяжелых неврологических расстройств (в том числе ОНМК в анамнезе), психических заболеваний (включая наркотическую зависимость и хронический алкоголизм), инфаркта миокарда и тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на проявления основного заболевания.

В начале нейропсихологического тестирования использовалась Mini Mental State Examination (MMSE) для исключения деменции. Дальнейшее обследование включало в себя корректурную пробу Бурдона, вербальный и невербальный подтесты Векслера (5 и 7 варианты), версия WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale), адаптированная психологами Санкт-Петербургского государственного университета (1991 г.), шкалы оптико-пространственного гнозиса (проба Равена), пространственного мышления (проба Йеркса), динамики психической деятельности и внимания (таблицы Шульте). С помощью

данных методик проведена оценка оперативных памяти и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, показателей переключаемости и истощаемости внимания, скорости психомоторных процессов. Эмоциональные состояния оценивали по «госпитальной шкале тревоги и депрессии» (HADS) (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983). Для оценки риска тромбоэмболии использовали шкалу CHA₂DS₂VASc. Проведение данной работы было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО АГМУ МЗ РФ. У каждого пациента было получено информированное согласие на проведение исследований. Исследования проводились до восстановления синусового ритма (I группа) и после (II группа). Среднее время до восстановления ритма составило $30,9 \pm 8,9$ часов. Все пациенты получали подобранную в соответствии с современными рекомендациями терапию.

В качестве контрольной группы были отобраны 10 практически здоровых лиц в возрасте $61,1 \pm 5,7$ года, без нарушений сердечного ритма и каких-либо неврологических или психических заболеваний.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica 8.0». Уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$. При нормальном распределении использовался параметрический критерий t-Стьюдента для двух зависимых выборок. При анализе распределений, отличающихся от нормальных применяли непараметрические критерии: W-критерий Wilcoxon и коэффициент Kendall для анализа взаимосвязи между когнитивными и психоэмоциональными характеристиками.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний балл по шкале MMSE – Миниисследование умственного состояния, представляющий собой набор из 11 проб, оценивающий ориентировку во времени ($3,9 \pm 0,5$ против $4,6 \pm 0,4$, $p < 0,05$), месте ($4,3 \pm 0,1$ против $4,8 \pm 0,2$, $p < 0,05$), восприятие ($2,5 \pm 0,1$ против $2,9 \pm 0,4$, $p > 0,05$), внимание и счет ($4,1 \pm 0,3$ против $4,7 \pm 0,14$, $p < 0,05$), память ($2,3 \pm 0,08$ против $2,8 \pm 0,05$, $p < 0,05$), также чтение, речь и письмо составил – $24,9 \pm 3,9$ балла – преддементные когнитивные нарушения в группе I против $29,1 \pm 4,2$ балла в группе II. При оценке когнитивных расстройств с помощью теста «Информация – Память – Концентрация внимания» (по G. Blessed et al., 2000) в I группе средний балл составил $37,1 \pm 4,9$ – сниженная когнитивная функция, в группе II – $41,9 \pm 4,5$. Согласно тесту рисования часов по S. Lovestone et al., (2001) у 72,2% больных I группы число баллов ≤ 8 , тогда как в группе II – у 63,9% больных ≥ 7 баллам.

У пациентов I группы при анализе результатов нейропсихологического тестирования выявлен когнитивный дефицит, который проявлялся снижением слухоречевой краткосрочной, долговременной памяти

и продуктивности запоминания на 27,2% ($p = 0,00$), 39,5% ($p = 0,00$) соответственно, а также зрительной кратковременной и долговременной памяти на 29,4% ($p = 0,00$) и 26,5% ($p = 0,00$) соответственно, по сравнению с группой контроля (табл. 1). Кроме того, было выявлено замедление психомоторной скорости (по та-

блицам Шульте) на 45,3% ($p = 0,00$) и снижение конструктивно-пространственного гнозиса (проба Иеркса) на 7,5% ($p = 0,00$) по сравнению с контрольной группой. Что касается собственных оценок памяти и внимания пациентов, то они, напротив, оказались выше у пациентов с нарушением ритма сердца.

Таблица 1

Результаты обследования пациентов во время внезапного нарушения ритма и после восстановления синусового ритма при применении нейропсихологического тестирования (медиана, 25 и 75 процентиля)

Название теста	Показатель	Группа контроля	Группа I (на фоне нарушения ритма)	Группа II (при восстановлении синусового ритма)
Векслер 5 «Повторение цифр»	Количество цифр	12,8 [10,9; 13,7]	9,4 [8,5; 10,3]*	10,6 [9,3; 11,7]^
Векслер 7 «Шифровка»	Количество знаков	51,7 [44,8; 58,1]	36,5 [30,7; 43,9]*	41,9 [33,5; 47,1]^
Корректурная проба	Время (с)	153,9 [161,2; 172,1]	183,2 [163,3; 192,4] *	161,4 [147,6; 176,2]^
	Количество ошибок	1,8 [1,0; 2,9]	5,5 [4,7; 6,2]*	2,7 [2,0; 3,8]^
Таблица Шульте	Время (с)	231 [199,7; 267,5]	335,7 [294,5; 375,9] *	267,7 [211,7; 308,4]^
Проба Иеркса	(%)	99	91,6 [83,0; 102,8]*	95,5 [87,3; 112,1]^
Проба Равена	Количество баллов	3,3 [2,7; 3,7]	1,7 [1,4; 2,3]*	1,9 [1,6; 2,1]

Примечания: * – статистически значимые различия между I группой и группой контроля ($p < 0,05$); ^ – статистически значимые различия между I и II группой ($p < 0,05$).

После восстановления синусового ритма имело место улучшение показателей когнитивной функции. Так, при выполнении корректурной пробы уменьшилось количество ошибок на 50,9% ($p = 0,01$), что говорит об улучшении внимания, психомоторная скорость увеличилась на 20% ($p = 0,02$) (таблица Шульте), также наблюдалось увеличение показателей слухоречевой кратковременной, долговременной памяти и продуктивности запоминания, по сравнению с исходными результатами.

При исследовании психоэмоционального статуса у больных во время и после восстановления синусового ритма была выявлена высокая частота тревожно-депрессивных расстройств. Согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) во время срыва ритма уровень клинически выраженной тревоги был более высокий (61,1%; $p_{I-II} = 0,007$), клинически выраженная тревога наблюдалась у каждого третьего (33,3%) больного после восстановления ритма, более чем у половины (52,8%; $p_{I-II} = 0,04$) – субклиническая. Клинически выраженная депрессия диагностирована у 55,6% больных I группы ($p_{I-II} = 0,021$), у пациентов II группы

статистически значимо чаще диагностирована субклиническая депрессия (у 63,9%, $p_{I-II} = 0,051$). По шкале Кови сумма баллов составила $6,3 \pm 1,8$ – тревожное состояние у больных I группы и $4,9 \pm 1,6$ – симптомы тревоги у пациентов II группы.

При анализе взаимосвязи выраженности когнитивных нарушений от вида аритмии выявлено, что выраженность и характер когнитивной дисфункции не зависят от вида аритмии. Установлена умеренной силы корреляция ($r = 0,67$) с диастолической дисфункцией левого желудочка, в то же время статистически значимой взаимосвязи с другими параметрами структурно-функционального ремоделирования сердца не установлено.

Результаты дуплексного исследования брахиоцефальных сосудов показали наличие умеренной зависимости между диаметрами и скоростью кровотока в артериях и выраженностью когнитивных расстройств ($r = 0,58$).

Высокий риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc определен в 66,7% больных, причем независимо от вида нарушения ритма.

Таблица 2

Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий (n, %)

Локализация стеноза	Кол-во больных с выявленными стенозами	Кол-во больных с гемодинамически значимыми стенозами
Левая общая сонная артерия	4 (11,1)	–
Правая общая сонная артерия	5 (13,9)	3 (8,3)
Левая наружная сонная артерия	2 (5,6)	–
Правая наружная сонная артерия	3 (8,3)	2 (5,6)
Левая внутренняя сонная артерия	11 (30,6)	7 (19,4)
Правая внутренняя сонная артерия	1 (2,8)	–

Существует несколько возможных механизмов, способствующих нарушению когнитивной функции у пациентов с внезапным нарушением ритма: микротромбоэмболия мозговых артерий, источником которых является левое предсердие, в котором вследствие прекращения систолы возникают условия для образования тромбов. Еще одним патогенетическим звеном возникновения когнитивных нарушений является церебральная гипоперфузия [3, 4]. Дело в том, что из-за прекращения систолы предсердий происходит угнетение сердечного выброса, вследствие чего снижается уровень объемного кровотока в магистральных артериях головного мозга. Необходимо отметить, что когнитивная дисфункция, не достигающая клинически значимой выраженности, сохраняется у большинства пациентов с внезапными аритмиями и после восстановления синусового ритма, снижая приверженность к антикоагулянтной терапии, что в свою очередь увеличивает вероятность тромбоэмболических осложнений и дальнейшего когнитивного снижения [2].

Выводы

1. У большинства (83,6%) больных с внезапным нарушением ритма наблюдается когнитивная дисфункция, связанная со снижением церебрального кровотока.

2. После восстановления синусового ритма происходит улучшение когнитивной функции: слухоречевой и зрительной памяти, абстрактного мышления, внимания и психомоторной скорости.

3. Большинство пациентов с внезапным нарушением ритма имеют высокий риск кардиоэмболических инсультов, что диктует необходимость их профилактики.

4. Адекватное и своевременное выявление интеллектуально-мнестических и тревожно-депрессивных расстройств и их коррекция могут улучшить результаты лечения.

Список литературы

1. Деревнина Е.С., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. Когнитивная дисфункция у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями // Сердце. – 2013. – № 1. – С. 13–20.

2. Лычев В.Г., Клестер Е.Б., Плинокосова Л.А. Аритмия у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая медицина. – 2014. – № 3. – С. 38–42.

3. Asai C., Morinaga A., Yamamoto K., Imamura T. Clinical course of recovery from cognitive dysfunction in a patient with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis // Brain Nerve. – 2014 Oct. – № 66(10). – P. 1219–24.

4. Gil-Gouveia R., Oliveira A.G., Martins I.P. Cognitive dysfunction during migraine attacks: A study on migraine without aura // Cephalalgia. – 2014 Oct 16. www.pubmed.com.

5. Patrick R.E., Horner M.D. Psychological characteristics of individuals who put forth inadequate cognitive effort in a secondary gain context // Arch. Clin. Neuropsychol. – 2014 Oct 15. www.pubmed.com.

6. Uysal U. et al. Contingent negative variation is associated with cognitive dysfunction and secondary progressive disease course in multiple sclerosis // J. Clin. Neurol. – 2014. – Oct;10(4). – P. 296-303. www.pubmed.com.

References

1. Derevnina E.S., Persashvili D.G., Shvarc Ju.G. Kognitivnaja disfunkcija u pacijentov s kardiovaskuljarnymi zabolovanijami // Serdce. 2013. no. 1. pp. 13–20.

2. Lychev V.G., Klester E.B., Plinokosova L.A. Aritmija u bol'nyh hronicheskoj serdečnoj nedostatočnost'ju i saharym diabetom 2-go tipa // Kliničeskaja medicina. 2014. no. 3. pp. 38–42.

3. Asai C., Morinaga A., Yamamoto K., Imamura T. Clinical course of recovery from cognitive dysfunction in a patient with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis // Brain Nerve. 2014 Oct. 66(10). pp. 1219–24.

4. Gil-Gouveia R., Oliveira A.G., Martins I.P. Cognitive dysfunction during migraine attacks: A study on migraine without aura // Cephalalgia. 2014 Oct 16. www.pubmed.com.

5. Patrick R.E., Homer M.D. Psychological characteristics of individuals who put forth inadequate cognitive effort in a secondary gain context // Arch. Clin. Neuropsychol. 2014 Oct 15. www.pubmed.com.

6. Uysal U. et al. Contingent negative variation is associated with cognitive dysfunction and secondary progressive disease course in multiple sclerosis // J. Clin. Neurol. 2014. Oct; 10(4). pp. 296-303. www.pubmed.com.

Рецензенты:

Котовщикова Е.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. З.С. Баркагана, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул;

Алгазин А.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 616.009.7

ИЗМЕНЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С НЕВРАЛГИЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА ПОД ДЕЙСТВИЕМ БЛОКАДЫ СЕГМЕНТАРНЫХ ОСТЕОРЕЦЕПТОРОВ

Корнилова Л.Е., Соков Е.Л., Артиюков О.П., Нурмагомедова М.С.

Российский университет дружбы народов, Москва, e-mail: Lekornilova@mail.ru

Литературные данные свидетельствуют о том, что хроническая боль часто сочетается с психологическими нарушениями. В исследовании приняли участие 30 пациентов с тригеминальной невралгией. Изучены динамика болевого синдрома и коморбидные психологические нарушения у пациентов с лицевыми болями в процессе блокады сегментарных остеорецепторов. Болевой синдром был исследован при помощи визуально-аналоговой шкалы. Психологическое состояние было исследовано при помощи стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ) – краткая версия опросника ММПИ. Исследование показывает, что в процессе лечения внутрикостными блокадами вместе с регрессом болевого синдрома уменьшаются и коморбидные психологические нарушения в виде эмоционального стресса, тревоги, депрессии, избыточного волнения о состоянии своего здоровья, страха, астении, невротической дезадаптации. Сделано заключение, что раздражение сегментарных остеорецепторов приводит к манифестации лицевого болевого синдрома, а патологическая афферентация приводит к эмоциональной дезадаптации и психологическим нарушениям у пациентов.

Ключевые слова: остеорецепторы, внутрикостные блокады, тригеминальная невралгия, психологический статус

CHANGES IN THE PSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH TRIGEMINAL NEURALGIA RESULT OF THE BLOCKADE OF SEGMENTAL OSTEORECEPTORS

Kornilova L.E., Sokov E.L., Artukov O.P., Nurmagomedova M.S.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: Lekornilova@mail.ru

Published data indicates that chronic pain is often associated with psychological disorders. Study involved 30 patients with diagnosis of trigeminal neuralgia. Analysis modification of pain and comorbid psychological disorders in patients with facial pain under influence the segmental blockade osteoreceptors. Facial pain syndrome was investigated with Visual-analog scale. Psychological status was investigated with Standardized Multifactorial method of Studying Personality (SMSP) – short version of MMPI questionnaire. Research consistently indicates that treatment with intraosseous blockades induces pain regression and reduces comorbid psychological disorders in the form as a negative slope, indicating the emotional stress, anxiety, depression, increased concentration on health, fear, asthenia, neurotic disadaptation. The study concluded that stimulation of segmental osteoreceptors causes of facial pain, and abnormal afferent impulses cause emotional disadaptation and psychological disorders in patients.

Keywords: osteoreceptors, intraosseous blockade, trigeminal neuralgia, psychological status

Тригеминальная невралгия (ТН) является заболеванием с выраженным болевым синдромом в лице, по интенсивности боли превосходящим большинство заболеваний. Считается, что в патогенезе болевого синдрома при тригеминальной невралгии ведущее значение играет формирование очага патологической алгической активности на различных уровнях центральной нервной системы. Известно также, что боль является субъективным ощущением, зависящим не только от величины вызывающего ее раздражителя, но и от психоэмоциональной реакции личности на боль [2, 3, 5, 6, 7]. Согласно нейроматриксной теории боли Мелзака Р. (1999), многоплановое переживание боли связано с нейронной сетью, которая образует нейроматрикс. Нейронные петли дивергируют в пространстве и формируют три основных нейромодуля, соответствующие трем главным психологическим компонентам болевого ощущения: сенсорно-дискриминативному; аффективно-мотивационно-

му; оценочно-познавательному. Обработка данных в нейромодулях завершается конвергенцией информации, взаимодействием между ними и формированием конечного результата. Непрерывный, исходящий из нейроматрикса поток импульсов направляется в следующий компонент системы – «сенсорный невральный центр», в котором происходит оценка этого потока сигналов, его осознание, осмысление и накопление опыта [7].

При этом роль периферических остеорецепторных механизмов в формировании, как болевого синдрома, так и коморбидных ему психоэмоциональных нарушений у пациентов с тригеминальной невралгией не изучалась [1, 4, 8].

Целью нашего исследования является изучение динамики болевого синдрома и коморбидных психоэмоциональных нарушений у пациентов с невралгией тройничного нерва в процессе блокады сегментарных остеорецепторов.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 30 пациентов (19 женщин и 11 мужчин) с тригеминальной невралгией. Средний возраст пациентов составил $62,5 \pm 8,5$ лет. Средняя длительность лицевой боли составила $9,4 \pm 1,4$ года, средняя продолжительность последнего обострения $2,3 \pm 0,2$ месяца. Средняя доза приема карбамазепина составила $450,0 \pm 50,0$ мг в сутки. Средняя доза приема amitриптилина составила $25,0 \pm 5,0$ мг в сутки.

Всем пациентам были проведены детальный сбор анамнеза, клинический, рентгенологический методы исследования, магнитно-резонансная томография головного мозга. Оценка болевого синдрома проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Психологический статус исследовался при помощи Стандартизованного Многофакторного метода исследования личности (СМИЛ) [8]. Оценка изменения клинико-неврологического статуса пациентов, показателей ВАШ, показателей личностного профиля проводилась до и после курса внутрикостных блокад.

Курс лечения пациентов включал 2–4 процедуры внутрикостных лечебных блокад в виде монотерапии, которые проводились в сегментарные костные образования один-два раза в неделю.

Результаты исследований подвергли статистической обработке с использованием статистического пакета SpSS 16.0. Анализ закона распределения данных проводился с использованием теста Колмогорова – Смирнова, все исследуемые данные имели нормальное распределение. Достоверность различий в группах оценивалась с помощью критерия Стьюдента. При проведении корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении пациенты основной группы предъявляли жалобы на пароксизмальные боли в лице, усиливающиеся при движении, приеме пищи, чистке зубов, дуновении ветра. В неврологическом статусе выявлена болезненность при пальпации точек выхода тройничного нерва на стороне боли, от 8 до 10 курковых зон.

Данные о динамике болевого синдрома и личностного профиля пациентов с тригеминальной невралгией до и после лечения внутрикостными блокадами изложены в таблице.

До применения внутрикостных блокад болевой синдром у пациентов по данным визуально-аналоговой шкалы был равен $7,9 \pm 1,8$ баллов, что соответствовало выраженному уровню.

После курса лечения интенсивность болевого синдрома достоверно снизилась и составила $2,8 \pm 0,4$ баллов, что соответствовало слабо выраженному болевому синдрому ($p < 0,05$).

Усредненный личностный профиль СМИЛ пациентов с тригеминальной невралгией до лечения выходил за пределы нормативного коридора имел пятифазный

пиковый профиль с пиками по 1-й шкале ипохондрии $84,2 \pm 3,5$ Т, 2 шкале депрессии $68,2 \pm 2,1$ Т, 3-й шкале истерии $69,5 \pm 2,0$ Т, по 7-й шкале психастении $69,1 \pm 1,9$ Т и по 8-й шкале шизоидности $66,1 \pm 1,2$ Т и характеризовался как невротический профиль или профиль с негативным наклоном, что указывало на избыточную эмоциональную напряженность, тревожность, депрессивность, повышенную сосредоточенность на самочувствии, склонность к страхам, астению, дезадаптацию по невротическому типу.

Динамика болевого синдрома и личностного профиля до и после блокады сегментарных остерецепторов

Параметры	До лечения	После лечения
ВАШ, балл	$7,9 \pm 1,8$	$2,8 \pm 0,4^*$
Ипохондричность, Т	$84,2 \pm 3,5$	$63,3 \pm 4,9^*$
Депрессивность, Т	$72,2 \pm 2,1$	$65,8 \pm 3,4^*$
Истеричность, Т	$70,5 \pm 2,0$	$67,4 \pm 2,3$
Психастения, Т	$69,1 \pm 1,9$	$68,0 \pm 3,4$
Шизоидность, Т	$66,1 \pm 1,2$	$66,0 \pm 4,2$

Примечание. * $p < 0,05$.

Усредненный личностный профиль СМИЛ после курса лечения пациентов достоверно отличался от профиля пациентов с тригеминальной невралгией до лечения и был расположен в пределах нормативного коридора от 30 до 70 Т, имел двухфазный пикообразный профиль с пиками по 7 и 8 шкалам (психастении и шизоидности) $68,0 \pm 3,4$ и $66,0 \pm 4,2$ Т, что указывало на наличие тревожно-мнительного типа характера, чувствительности и эмоциональной отчужденности в межличностных отношениях, при этом выявлялась позитивная самооценка и отсутствовала дезадаптация по невротическому типу.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая зависимость между интенсивностью болевого синдрома по ВАШ и уровнем депрессивности по СМИЛ ($r = 0,47$), интенсивностью болевого синдрома по ВАШ и ипохондричностью ($r = 0,64$).

Проведенное исследование выявило доминирование определённых личностных характеристик у больных с экзакербацией хронического болевого синдрома в лице. В период манифестации заболевания у пациентов преобладали такие личностные особенности, как склонность к социальной пассивности, подчиняемости. Медленная адаптация к условиям деятельности, плохая переносимость смены обстановки, плохое

самообладание в ходе межперсональных конфликтов. В сфере самочувствия чрезмерное внимание к функциям собственного организма. Также выявлена тенденция к снижению фону настроения, неуверенности в своих силах, тревоге, повышенному чувству вины, ослаблению волевого контроля, повышенной чувствительности и обидчивости. Склонность к острому переживанию неудач, к волнениям, к повышенному чувству вины с самокритичным отношением к своим недостаткам, с неуверенностью в себе.

Корреляционная связь между шкалами ипохондричности, депрессивности и интенсивностью болевого синдрома у пациентов свидетельствовала о влиянии личностных особенностей пациента на восприятие лицевой боли.

После курса лечения с применением внутрикостных блокад вместе со снижением интенсивности болевого синдрома изменился и психологический статус пациентов: повысился фон настроения, снизилось излишнее внимание к функциям собственного организма с самокритичным отношением к своим недостаткам, неуверенностью в себе.

Заключение

Согласно остеогенной теории нейроортопедических заболеваний, дистрофически-дегенеративное изменение костной ткани лицевого скелета, сопровождающееся повышением внутрикостного давления, приводит к перераздражению внутрикостных рецепторов, что облегчает тригеминальную афферентацию и формирует болевой синдром в системе тройничного нерва [6].

Хронический болевой синдром в лице у пациентов с тригеминальной невралгией формируется на фоне невротических особенностей личности.

Блокада сегментарных остеоцепторов приводит к уменьшению боли в лице, а снижение патологической афферентации, изменяя функциональное состояние головного мозга, создает предпосылки для снижения эмоциональной дезадаптации, уменьшения нейropsychологических нарушений.

Работа выполнена по плану НИР РУДН, тема № 031703-2-693, при поддержке гранта РФФИ № 12-06-00146-а.

Список литературы

1. Корнилова Л.Е., Соков Е.Л. Заболевания периферической нервной системы и болевые синдромы. Новые аспекты патогенеза и лечения: учебное пособие. – М.: РУДН, 2008. – 189 с.
2. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. – М.: Медицина, 1997. – 352 с., ил.
3. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: учеб. пособие. – М.: Изд-во МЕДпресс-информ, 2008. – 432 с.
4. Пузин М.Н. Нейростоматологические заболевания. – М.: Медицина, 1997. – 367 с.
5. Собчик Л.Н. Введение в психологию индивидуальности. Теория и практика психодиагностики. – М.: Ин-т прикладной психологии, 1998. – 469 с.
6. Соков Е.Л., Корнилова Л.Е. Остеогенная вертеброневрология и внутрикостные блокады: монография. – М.: РУДН, 2013. – 205 с.
7. Melzak R. Pain and Stress: A New Perspective In: Psychosocial Factors in Pain New York. – London: The Guilford Press., 1999. – P. 33–151.
8. Von Korff M., Simon G. The relationship between pain and depression // British Journal of Psychiatry. – 1997, (Suppl. 30). – P. 101–108.

References

1. Kornilova L.E., Sokov E.L. *Zabolevanija perifericheskoj nervnoj sistemy i boleвыe sindromы. Novыe aspekty patogeneza i lechenija. Uchebnoe posobie.* M: RUDN, 2008. 189 p.
2. Kryzhanovskij G.N. *Obshhaja patofiziologija nervnoj sistemy.* M.: Medicina, 1997. 352 p., il.
3. Mendelevich V.D. *Klinicheskaja i medicinskaja psihologija: ucheb. Posobie. Izdatel'stvo: MEDpress-inform.* M., 2008. 432 p.
4. Puzin M. N. *Nejrostomatologicheskie zabolevanija.* M.: Medicina, 1997. 367 p.
5. Sobchik L.N. *Vvedenie v psihologiju individual'nosti. Teorija i praktika psihodiagnostiki.* M.: In-t prikladnoj psihologii, 1998. 469 p.
6. Sokov E.L., Kornilova L.E. *Osteogennaja vertebronevrologija i vnutrikostnye blokady: monografija.* Moskva, RUDN, 2013. 205 p.
7. Melzak R. Pain and Stress: A New Perspective In: Psychosocial Factors in Pain New York, London The Guilford Press., 1999. pp. 33–151.
8. Von Korff M., Simon G. The relationship between pain and depression. British Journal of Psychiatry, 1997, (Suppl. 30), pp. 101–108.

Рецензенты:

Филимонов В.А., д.м.н., профессор кафедры неврологии института повышения квалификации ФМБА, заведующий 2 неврологическим отделением, ФГБУЗ КБ № 119 ФМБА, г. Химки;

Марилев В.В., д.м.н., профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии медицинского факультета, Российский университет дружбы народов, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 16.12.2014.

УДК 616-053.1-007.12-071 + 616.153.96

ПЯТЬ ПАРАМЕТРОВ ФЕРМЕНТА ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В СЫВОРОТКАХ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Коханов А.В., Ямпольская И.С., Бисалиева Р.А., Мамиев О.Б., Мяснянкин А.А.
*ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрав России,
Астрахань, e-mail: kokhanov@mail.ru*

У 74 женщин с физиологическим течением беременности и у 41 женщины с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью (ПН) I и II степени, в сроки 10–14, 20–22, 30–32, 39–41 недель гестации комплексно исследована динамика пяти показателей фермента щелочной фосфатазы (ЩФ): активность тотальной сывороточной ЩФ, активность и концентрация плацентарной ЩФ (ПЩФ), их отношение (удельная активность ПЩФ) и отношение активностей ПЩФ/ЩФ. Для каждого параметра определены референтные значения и точки отсечения (cut-off) физиологической беременности и беременности, осложненной ПН. Установлено, что в первом триместре беременности на 10–12 неделях высокоинформативной диагностической моделью ПН является определение в сыворотке крови у беременных ЩФ (более 100 Е/л), а самым эффективным тестом диагностики ПН II на 30–32 неделях гестации является выявление в сыворотке крови беременных ПЩФ в концентрации ниже 80 мкг/л, снижение активности ПЩФ ниже 114 Е/л и снижение отношения ПЩФ/ЩФ ниже 45%. Для доклинической оценки беременности, осложненной ПН, рекомендуется определять коэффициент удельной активности ПЩФ (Е/мкг) и отношение ПЩФ/ЩФ (%).

Ключевые слова: плацентарная щелочная фосфатаза, удельная активность, беременность, плацентарная недостаточность, ранняя диагностика, диагностическая эффективность теста

FIVE PARAMETERS OF ALKALINE PHOSPHATASE ENZYME IN THE SERUM OF PREGNANT WOMEN AND THEIR IMPORTANCE FOR THE DIAGNOSIS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY

Kokhanov A.V., Yampolskaya I.S., Bisaliev R.A., Mamiev O.B., Myasnyankin A.A.
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: kokhanov@mail.ru

In 74 women with physiological pregnancy and 41 women with pregnancy complicated by placental insufficiency (PI) I and II degree in terms of 10–14, 20–22, 30–32, 39–41 weeks of gestation in a complex investigated the dynamics of the five indicators of the enzyme alkaline phosphatase (ALP) activity in serum total alkaline phosphatase activity and the concentration of placental alkaline phosphatase (PLAP), their ratio (specific activity PLAP) and activity ratio PLAP/ALP. For each parameter defined reference values and the cut-off point (cut-off) physiological pregnancy and pregnancy complicated by PI. It was found that in the first trimester of pregnancy at 10–12 weeks of investigation highly informative diagnostic model PI is determination of serum alkaline phosphatase in pregnant women (more than 100 U/L), and the most effective diagnostic test of PI II at 30–32 weeks of gestation is to identify in pregnant serum PLAP at a concentration below 80 µg/L, decreased activity PLAP below 114 U/L and the reduction of ratio PLAP/ALP below 45%. For preclinical evaluation of pregnancy complicated PI, it is recommended to determine the ratio of the specific activity of PLAP (U/µg), and the ratio of PLAP/ALP (%).

Keywords: placental alkaline phosphatase, specific activity, pregnancy, placental insufficiency, early diagnostics, diagnostic efficiency of the test

До настоящего времени остаются актуальными разработка и внедрение в клиническую практику новых современных диагностических методов, позволяющих выявлять патологические изменения фетоплацентарного комплекса на доклинической стадии заболевания [3, 8]. По данным отечественных авторов фетоплацентарная недостаточность (ФПН) в акушерской практике встречается с частотой от 10 до 24% [6, 7]. Наиболее ранними проявлениями (еще до заметной задержки развития плода) являются нарушения кровообращения в фетоплацентарном комплексе [7], на разработку методов выявления которой нацелено внимание современных исследователей [1, 2, 9].

На сегодняшний день ведущими методами диагностики плацентарной недоста-

точности (ПН) являются ультразвуковая биометрия, определение кровотока в сосудах плаценты, определение хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена, ретроспективное послеродовое патологоанатомическое исследование последа. Однако диагностика, основанная на клинической оценке данных УЗИ, показателях функционального состояния беременной и признаках морфологической зрелости плода, не позволяет достаточно достоверно и своевременно оценить угрозу плацентарной недостаточности [7, 8].

В связи с этим помимо новейших инструментальных технологий особую актуальность приобретает поиск высокочувствительных иммунохимических маркеров ранней диагностики нарушений

фетоплацентарного гомеостаза, к числу которых следует отнести исследование в крови беременных уровня плацентарных белков, в том числе и плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ) [2, 6, 7, 8, 9].

Цель исследования – оценка значения фермента щелочной фосфатазы и его плацентарного изофермента в диагностике плацентарной недостаточности.

Материалы и методы исследования

У 74 беременных женщин в возрасте от 18 до 35 лет с физиологическим течением периода гестации и у 41 женщины с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью I и II степени, в сроки 10–14, 20–22, 30–32, 39–41 недель гестации комплексно исследована динамика пяти показателей фермента: активность тотальной сывороточной ЩФ, активность и концентрация ПЩФ, их отношение (удельная активность ПЩФ) и отношение ПЩФ/ЩФ.

Клинический материал был собран на базе ГБУЗ АО «Городской клинический родильный дом» г. Астрахани. Все обследованные беременные (115 женщин) на основании оценки особенностей течения беременности и обследования состояния здоровья их 115 новорожденных ретроспективно были разделены на три клинические группы:

1) пациентки с физиологическим течением беременности, условно обозначенные как группа «ФБ» ($n = 74$);

2) беременные с компенсированной формой ПН, группа «ПН I ст» ($n = 28$);

3) пациентки с беременностью, осложненной субкомпенсированной формой ПН, группа «ПН II ст» ($n = 13$).

В качестве контрольной группы использовали 68 образцов сывороток крови женщин-доноров в возрасте от 23 до 50 лет, имевших в анамнезе срочные роды.

Клиническое обследование беременных, плодов и новорожденных осуществлялось с помощью стандартных клинических, лабораторных и биохимических методов, ультразвуковой диагностики, доплерометрии. Диагностика ЗРП до родов основывалась на данных наружного акушерского исследования и фетометрии.

Анализ данных акушерского анамнеза, течения беременности, родов, особенностей течения раннего неонатального периода проведен с использованием обменных карт и историй родов (уч. ф. № 96) и развития новорожденного (уч. ф. № 097/у), протоколов патологоанатомического исследования последов.

Забор крови у беременных для биохимических исследований осуществлялся на базе женской консультации ГБУЗ АО КРД г. Астрахани или в самом родильном доме путем венопункции из локтевой вены.

Сыворотки крови разливались по аликвотам в маркированные пробирки Эппендорфа по 0,5 мл и без добавления консерванта хранились в замороженном виде при -20°C до момента проведения анализа.

Активность щелочной фосфатазы во всех параллельных образцах нативных и прогретых при 65°C осветленных центрифугированием сывороток крови (ЩФ и ПЩФ в Е/л) определялась в клинико-диагностической лаборатории Федерального Центра сердечно-сосудистой хирургии (зав. лаб. – к.м.н. Петрова О.В.) на автоматическом биохимическом мно-

гоканальном анализаторе «MicroLab» с использованием стандартных наборов («Vitalab», Нидерланды) в соответствии с рекомендациями производителя. Для количественного определения плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ) применяли тест-системы для встречного иммуноэлектрофореза и ИФА, полученные самостоятельно [5]. Антисыворотки к ПЩФ получены нами путем иммунизации и реимунизации кроликов очищенными антигенами с полным адьювантом Фрейнда по общепринятым схемам [4, 5]. Верификацию моноспецифических тест-систем проводили с референтными наборами на ПЩФ из банка тест-систем кафедры биохимии АГМУ.

Полученные результаты подвергались статистической обработке с вычислением средних величин и их ошибок ($M \pm m$), достоверными считались различия при $p < 0,05$. В соответствии с критериями ВОЗ для оценки диагностической информативности полученных значений определяли чувствительность и специфичность с помощью ROC-анализа с использованием пакета Deductor Studio Pro версии 5.2. Диагностическую эффективность тестов оценивали путем расчета площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve).

Результаты исследования и их обсуждение

В сыворотках крови женщин доноров общая активность ЩФ составила $98,8 \pm 10,65$ Е/л, а средняя активность термостабильной фракции ЩФ (то есть ПЩФ), измеренная в этих же образцах сыворотки после прогревания и обнаруживаемая только у 9 из 68 доноров (13,2%) составила $1,7 \pm 0,75$ Е/л. Доля ПЩФ от общего пула активности щелочных фосфатаз (отношение ПЩФ/ЩФ) составила в среднем всего $1,0 \pm 0,41\%$. Средняя концентрация ПЩФ в 68 сыворотках крови доноров, выявленная методом ИФА с чувствительностью 20 нг/мл у 4 из 68 доноров (5,9%), составила $1,2 \pm 0,57$ мкг/л, а удельная активность фермента $K_{\text{ПЩФ}}$ у 9 серопозитивных доноров – $0,54 \pm 0,24$ Е/мкг.

Динамика изменения всех показателей ЩФ сыворотки крови при физиологической беременности (ФБ) демонстрировала одинаковую тенденцию к плавному нарастанию всех значений с 10–12 к 30–32 неделе гестации и плато до родов (таблица).

При сравнении беременных групп «ФБ» и «ПН» на 10–12 неделях гестации при наличии ПН уровень активности сывороточной ЩФ достоверно выше (на 25–50%), чем при физиологической беременности, и повышается пропорционально степени ПН, однако в начале 3-го триместра, наоборот, достоверно ниже, чем при ФБ, и снижается пропорционально степени ПН (таблица).

Все остальные показатели ПЩФ у беременных с ПН на 10–12 и 20–22 неделях гестации статистически достоверно не отличались от соответствующего показателя при

ФБ (табл. 1). К 30–32 неделе беременности активность ПЩФ, концентрация ПЩФ и отношение ПЩФ/ЩФ снижались макси-

мально по сравнению с группой «ФБ», независимо от степени тяжести ПН (таблица), и сохранялись на низком уровне до родов.

Концентрация и активность ПЩФ в сыворотках крови беременных с различным сроком гестации во взаимосвязи со степенью выраженности ПН

Показатель	Срок гестации, нед.	ФБ (n = 74)	ПН I ст (n = 28)	ПН II ст (n = 13)	Доноры (n = 68)
ЩФ (Е/л)	10–12	82,9 ± 5,15	104,7 ± 8,98*	123,1 ± 11,39*	98,8 ± 10,65
	20–22	120,1 ± 6,69	121,5 ± 9,09	126,8 ± 9,43	
	30–32	246,5 ± 11,00	201,5 ± 13,37*	204,3 ± 11,54*	
	39–41	228,2 ± 10,95	204,5 ± 10,09	217,4 ± 11,86	
ПЩФ (Е/л)	10–12	10,7 ± 1,47	11,6 ± 1,94	11,9 ± 5,41	1,7 ± 0,75
	20–22	33,3 ± 3,22	30,8 ± 3,36	29,9 ± 4,26	
	30–32	152,5 ± 9,38	85,5 ± 6,25*	93,3 ± 9,79*	
	39–41	132,6 ± 7,94	94,8 ± 9,23*	93,8 ± 12,50*	
ПЩФ (мкг/л)	10–12	12,7 ± 2,23	13,6 ± 2,53	15,4 ± 4,02	1,2 ± 0,57
	20–22	43,8 ± 4,12	38,6 ± 3,70	40,0 ± 6,79	
	30–32	162,2 ± 10,72	102,9 ± 8,59*	101,5 ± 11,65*	
	39–41	150,8 ± 11,19	112,9 ± 11,28*	126,2 ± 20,18	
K _{пщф} (Е/мкг)	10–12	0,47 ± 0,06	0,61 ± 0,077	0,52 ± 0,104	0,54 ± 0,24
	20–22	0,75 ± 0,033	0,78 ± 0,034	0,79 ± 0,039	
	30–32	0,96 ± 0,014	0,88 ± 0,038*	0,97 ± 0,069	
	39–41	0,94 ± 0,020	0,86 ± 0,055	0,77 ± 0,039*	
ПЩФ/ЩФ (%)	10–12	10,1 ± 1,23	13,7 ± 1,45	14,4 ± 2,17	1,0 ± 0,41
	20–22	25,7 ± 1,79	26,0 ± 2,40	23,9 ± 3,07	
	30–32	60,1 ± 1,78	43,9 ± 2,61*	46,0 ± 4,41*	
	39–41	57,0 ± 1,43	47,0 ± 4,32*	42,5 ± 5,00*	

Примечание. * – p < 0,05 статистически значимые различия по сравнению с физиологической беременностью соответствующего срока гестации (группа «ФБ»).

Коэффициент удельной активности K_{пщф} в сыворотке крови у беременных с ПН был достоверно ниже физиологической нормы только в конце беременности, причем на 30–32-й неделях гестации при ПН I достоверно еще ниже, чем при ПН II (таблица). Таким образом, депрессия ферментативной активности ПЩФ на фоне ФПН связана не только со снижением биосинтеза фосфатазы, но и с угнетением ее активности, что кардинально изменяет тактику медикаментозной коррекции ПН (рекомендуются активаторы и реактиваторы фермента ЩФ, например ионы магния).

Проведенный ROC-анализ показал, что для диагностики ПН на 10–12 неделях гестации наибольшую диагностическую значимость с чувствительностью модели – 76,9% и специфичностью – 79,3% имеет повышение уровня ЩФ в крови более 100 Е/л (AUC = 0,802).

На 20–22 неделях гестации из пяти исследованных параметров фосфатазы ROC-анализ не выявил ни одного эффективного диагностического теста для диагностики ПН.

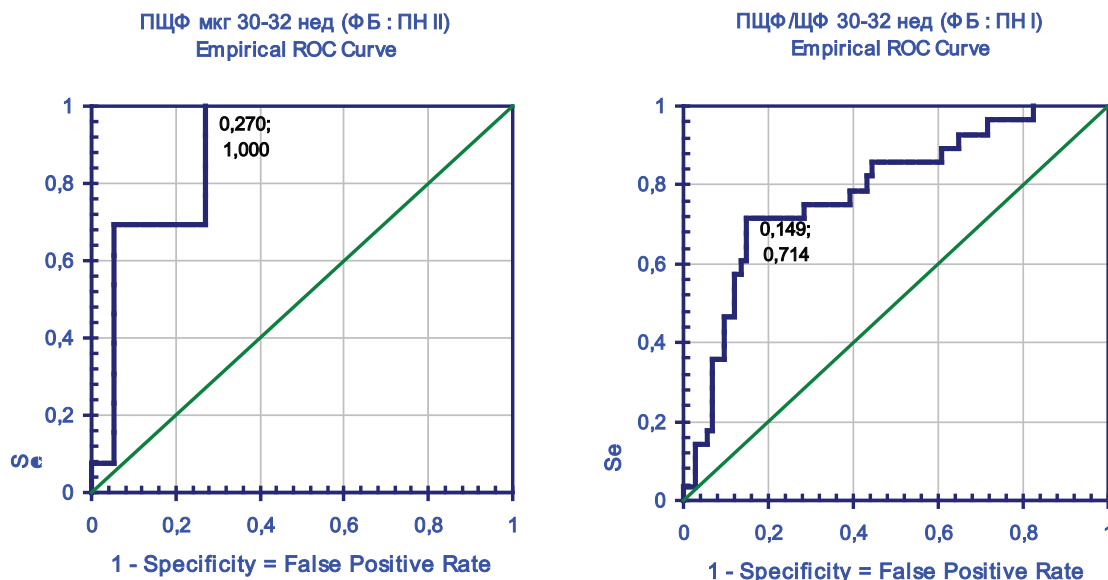
Однако на 30–32 неделях гестации ROC-анализ позволил обнаружить максимальное число высокоинформативных диагностических моделей ПН: тест на ЩФ, на все варианты и отношения ПЩФ. Для всех диагностических моделей p < 0,05.

Самым эффективным (AUC = 0,884) тестом диагностики ПН II в этот срок является выявление в сыворотке крови беременных (рисунок) ПЩФ в концентрации ниже 80 мкг/л (чувствительность модели – 69,2% и специфичность – 94,6%), снижение активности ПЩФ ниже 114 Е/л (AUC = 0,803, чувствительность – 85,7% и специфичность – 71,6%) и снижение отношения ПЩФ/ЩФ ниже 45% (AUC = 0,784, чувствительность – 71,4% и специфичность – 85,1%).

Перед родами на 39–41 неделях гестации ROC-анализ показал, что в диагностике ПН информативными диагностическими моделями хорошего качества является определение в сыворотке крови у беременных всех вариантов ПЩФ (≤ 84 Е/л, ≤ 80 мкг/л и ≤ 0,78 Е/мкг) и отношения ПЩФ/ЩФ (≤ 37%).

Таким образом, по повышению сывороточного уровня ЩФ можно прогнозировать наличие ПН на ранних стадиях гестации в конце 1-го триместра, а по пониженному

уровню ЩФ, ПЩФ и коэффициентов их отношения между собой в начале 3-го триместра можно достоверно прогнозировать наличие ПН на поздних стадиях беременности.



ROC-кривые диагностических моделей высокого качества на 30–32 неделе:
ПЩФ для ПН II и отношение ПЩФ/ЩФ для ПН I

Полученные нами результаты указывают на важную роль ПЩФ в становлении фетоплацентарного гомеостаза: несоответствующий сроку гестации уровень биосинтеза ПЩФ в организме матери, а также снижение удельной активности этого фермента отражаются на развитии плаценты и являются факторами формирования ПН.

Выводы

1. В сыворотках крови беременных уровни активности ЩФ, ПЩФ, концентрации ПЩФ и коэффициенты их отношений коррелируют со степенью тяжести ПН. Для каждого параметра определены референтные значения и точки отсечения (cut-off) физиологической беременности от беременности, осложненной ПН.

2. Для доклинической оценки беременности, осложненной ПН, рекомендуется определять коэффициент удельной активности ПЩФ (Е/мкг) и отношение ПЩФ/ЩФ (%). Определение ЩФ, ПЩФ и коэффициентов их отношений повышает эффективность комплексной диагностики ПН и может применяться для контроля ранних негативных изменений фетоплацентарного гомеостаза.

3. Установлено, что депрессия ферментативной активности ПЩФ на фоне ПН объ-

ясняется не только снижением биосинтеза фермента в плаценте, но также угнетением энзиматической активности фосфатазы, что следует учитывать при медикаментозной коррекции ПН.

Список литературы

1. Аржанова О.Н. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учебное пособие / О.Н. Аржанова [и др.]. – СПб.: Нордмед Издат, 2004. – 32 с.
2. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюник В.Л. Современные технологии в доклинической диагностике плацентарной недостаточности // *Мать и дитя: Матер. VIII Всеросс. науч. Форума.* – М., 2006. – С. 49–50.
3. Гужвина Е.Н. Клинические и прогностические критерии плацентарной недостаточности в условиях нарушенной адаптации к родовому стрессу у матери и плода: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2013. – 43 с.
4. Коханов А.В., Белопасов В.В., Мяснянkin А.А., Ямпольская И.С., Луцева О.А. Способ получения и очистки плацентарной щелочной фосфатазы // *Патент России № 2492868.* 2013, Бюл. № 13.
5. Коханов А.В. Разработка тест-системы для индикации сывороточных уровней плацентарной изоформы щелочной фосфатазы / А.В. Коханов, О.В. Мусатов, А.А. Мяснянkin, Р.И. Асфандияров, И.С. Ямпольская // *Астраханский медицинский журнал.* – 2011. – № 3. – С. 229–230.
6. Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В. Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных // *Рос. вестн. акуш.-гин.* – 2008. – № 5. – С. 38–43.
7. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фето-плацентарной недостаточности – М.: МИА, 2005. – 295 с.

8. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 5. – С. 53–63.

9. Ямпольская И.С., Коханов А.В., Мамиев О.Б. Сывороточные уровни некоторых белков беременности в оценке синдрома задержки развития плода // *Мать и дитя: материалы XIII Всероссийского научного форума*. – М., 2012. – С. 209–210.

References

1. Arzhanova O.N. Placentarnaja nedostatochnost': diagnostika i lechenie: uchebnoe posobie / O.N. Arzhanova [i dr.]. SPb.: Nordmed Izdat, 2004. 32 p.

2. Burlev V.A., Zajdieva Z.S., Tjutjunik B.L. Sovremennye tehnologii v doklinicheskoj diagnostike placentarnoj nedostatochnosti // *Mat' i ditja: Mater. VIII Vseross. nauch. Forum. M., 2006*. pp. 49–50.

3. Guzhvina E.N. Klinicheskie i prognosticheskie kriterii placentarnoj nedostatochnosti v uslovijah narushennoj adaptacii k rodovomu stressu u materi i ploda: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Volgograd, 2013. 43 p.

4. Kohanov A.V., Belopasov V.V., Mjasnjankin A.A., Jampol'skaja I.S., Luceva O.A. Sposob poluchenija i ochistki placentarnoj shhelochnoj fosfatazy // Patent Rossii no. 2492868. 2013, Bjul. no. 13.

5. Kohanov A.V. Razrabotka test-sistemy dlja indikacii syvorotochnyh urovnej placentarnoj izoformy shhelochnoj fosfatazy / A.V. Kohanov, O.V. Musatov, A.A. Mjasnjankin,

R.I. Asfandijarov, I.S. Jampol'skaja // *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2011. no. 3. pp. 229–230.

6. Lipatov I.S., Mel'nikov V.A., Tezikov Ju.V. Ocenka stepeni tjazhesti placentarnoj nedostatochnosti u beremennyh // *Ros. vestn. akush.-gin.* 2008. no. 5. pp. 38–43.

7. Sidorova I.S., Makarov I.O. Kliniko-diagnosticheskie aspekty fetoplacentarnoj nedostatochnosti M.: MIA, 2005. 295 p.

8. Strizhakov A.N., Timohina T.F., Baev O.R. Fetoplacentarnaja nedostatochnost': patogenez, diagnostika, lechenie // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2003. no. 5. pp. 53–63.

9. Jampol'skaja I.S., Kohanov A.V., Mamiev O.B. Syvorotochnye urovni nekotoryh belkov beremennosti v ocenke sindroma zaderzhki razvitija ploda // *Mat' i ditja: materialy XIII Vserossijskogo nauchnogo foruma. M., 2012*. pp. 209–210.

Рецензенты:

Николаев А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой химии, Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань;

Тризно Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 616-006:504.5-03

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МУТАГЕННОГО И КАНЦЕРОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ДЫМОВЫХ ВЫБРОСОВ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ УНИЧТОЖЕНИИ БИМЕДИЦИНСКИХ ОТХОДОВ

Кривошеева Л.В., Хитрово И.А., Оглоблина А.М., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А.,
Иванов А.А., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г.

*ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»,
Москва, e-mail: khitrovoia@mail.ru*

В экстрактах дымовых выбросов от сжигания отходов определяли количественное содержание канцерогенных полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), мутагенность в тесте Эймса, способность разобщать контакты клеток млекопитающих и способность индуцировать опухоли у дрозофилы. Показано, что при неорганизованном сжигании твердых отходов в печи открытого типа с дымом выбрасывается большое количество канцерогенных ПАУ прямого и непрямого действия. Дымовой выброс специализированной установки ЭЧУТО 150-03 при сжигании пластмассовых отходов биомедицинского назначения в беспиролизном режиме содержит в несколько раз меньше этих соединений, причем только проканцерогенов, активируемых системой цитохрома P450. Экстракты этого дыма содержат соединения, разобщающие клеточные контакты, то есть промоторы канцерогенеза. В то же время в них не содержится достаточного количества генотоксических канцерогенов, способных вызывать опухоли у дрозофилы. Низкое содержание в выбросе отдельных сильных канцерогенов не может служить показателем его мутагенной и канцерогенной безопасности, поскольку экстракты дыма от беспиролизного сжигания пластмасс, содержавшие бенз(а)пирен и бензфлуорантен в количестве на порядок ниже минимально мутагенного, вызывали значительное количество реверсий штаммов сальмонеллы в тесте Эймса. Включение пиролиза в цикл работы установки ЭЧУТО 150-03 уменьшает содержание канцерогенов в дыме на один-два порядка по сравнению с беспиролизным режимом и приближает его к ПДК в воздухе рабочей зоны. Экстракты этого дыма не обладают мутагенной активностью, но сохраняют способность разобщать клетки. Таким образом, реальная оценка генотоксической опасности продуктов термической переработки отходов возможна только при сочетании физико-химических и биологических методов.

Ключевые слова: биомедицинские отходы, сжигание, канцерогенные углеводороды, мутагенез, разобщение клеток, опухоли дрозофилы

INTEGRAL ASSESSMENT OF THE MUTAGENIC AND CARCINOGENIC POTENTIAL OF SMOKE FROM THERMAL DESTRUCTION OF BIOMEDICAL WASTE

Krivosheeva L.V., Khitrovo I.A., Ogloblina A.M., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A.,
Ivanov A.A., Belitskiy G.A., Yakubovskaya M.G.

*Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»,
Moscow, e-mail: khitrovoia@mail.ru*

The content of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), mutagenicity in the Ames test, the ability to disconnect contacts of mammalian cells and the ability to induce tumors in *Drosophila* were evaluated in extracts of smoke emissions from waste incineration. It is shown that smoke produced by burning of solid waste in an open-fire furnace contains large amounts of direct and indirect acting carcinogenic PAH's. Smoke emission of specialized installation ECHUTO 150-03 when burning plastics of biomedical waste without pyrolysis contains several times less of these compounds and only procarcinogens activated by cytochrome P450. Extracts of smoke contain compounds dissociative cell contacts, i.e. promoters of carcinogenesis. At the same time, they do not have enough genotoxic carcinogens that can induce tumors in *Drosophila*. Low content of strong carcinogens in the emissions may not ensure the lack of mutagenic and carcinogenic hazard because extracts of smoke from plastics burned without pyrolysis containing benzo(a)pyrene and benzofluoranten in an amount much lower of minimum mutagenic produced a significant number of reversions in *Salmonella* at the Ames test. Preliminary pyrolysis of plastics in ECHUTO 150-03 reduces the levels of carcinogens in the smoke by one to two orders of magnitude and make it closer to the permissible limits of the air pollution at the workstation. Extracts of this smoke are not mutagenic, but retain the ability of cell uncoupling. So, a realistic assessment of genotoxic hazard of thermal recycling products is only possible with a combination of physicochemical and biological methods.

Keywords: biomedical waste, burning, carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons, mutagenicity, disconnect contacts of cells, tumors in *Drosophila*

При термической переработке отходов образуются сложные продукты, которые в различных сочетаниях попадают в окружающую среду. Часть из них представляет реальную канцерогенную и генетическую опасность, масштабы которой постоянно

возрастают. Общепринятых критериев реальной оценки этой опасности не существует, поскольку она складывается не из суммы количественного содержания отдельных канцерогенов в выбросах, а формируется при участии модифицирующего действия

многих других содержащихся в них соединений. В связи с этим эффективным способом экспрессной оценки потенциального онкологического риска сложных смесей может быть только сочетание данных физико-химического анализа с результатами оценки суммарной мутагенной и канцерогенной активности в биологических тестах.

Методологическим подходом исследования послужила двухстадийная теория химического канцерогенеза, в соответствии с которой опухоль возникает в результате сочетанного действия иницирующих факторов, вызывающих злокачественную трансформацию клетки и промоторов, способствующих реализации ее потенциала. В связи с этим помимо определения количественного состава канцерогенных соединений в выбросах исследовали их мутагенную и промоторную активность. Кроме того, индуцировали опухоли у гетерозиготных личинок дрозофилы:

Цель работы – разработка системы оценки канцерогенной опасности выбросов, образующихся при разной технологии термического разложения биомедицинских отходов.

Материалы и методы исследования

Исследованию подвергалась корпускулярная фаза воздушного выброса, образующегося при термическом разложении пластмассовых изделий биомедицинского назначения, отсортированных по виду изделий и типу пластмассы. Данный объект был избран потому, что относительно низкая стоимость пластмасс и простота их обработки создали возможность массового производства изделий, широко применяемых в клинике и научных учреждениях медицинского профиля.

Отходы перерабатывали на новой, ранее не эксплуатировавшейся установке «ЭЧУТО-150.03» («Экологически чистая утилизация твердых отходов» (рисунок)), основным технологическим принципом работы которой является не прямое двухступенчатое сжигание, включающее предварительное термическое разложение (пиролиз) органической части исходного сырья, сжигание газообразных продуктов и дожиг коксового остатка [2, 7].

Для исследования влияния пиролиза на состав и количество канцерогенных соединений в выбросах термическую переработку проводили по двум схемам – с использованием процесса пиролиза и без пиролиза. Для сравнения часть несортированных отходов сжигали в печи открытого типа. Отбор корпускулярной фазы воздушного выброса проводили автоматическим пробоотборником «ОП-442ТЦ» с объемной скоростью 10 л/мин на фильтры АФА-РМА-20.



Установка «ЭЧУТО 150-03»

Исследование полициклических ароматических углеводов в выбросах при термическом разложении отходов

Для определения состава и количества канцерогенных полициклических ароматических углеводов (ПАУ) фильтры экстрагировали бензолом три раза по 50 мл на ультразвуковой бане (Branson В-12, 50 Гц) по пятнадцать минут; все экстракты анализируемой пробы объединяли и концентрировали до объема 10 мл. Часть экстракта отбирали для проведения биологических экспериментов. Для качественного и количественного определения ПАУ был использован разработанный в нашей лаборатории высокочувствительный спектрально-флуориметрический метод, основанный на избирательном возбуждении

спектров флуоресценции замороженных при 77°К поликристаллических *n*-октановых растворов (эффект Шпольского). Анализ исследуемых соединений осуществляли низкотемпературным спектрально-люминесцентным методом на спектрофлуориметре Hitachi М-850 (Япония) с двойным монохроматором на входе (возбуждение) и выходе (эмиссия люминесценции) и приставкой для низкотемпературной люминесценции (флуоресценции и фосфоресценции) с ксеноновым источником возбуждения [1, 12]

Биологические тесты

Тест Эймса. Индукция генных мутаций в системе сальмонелла/микросомы [13] проводилась в соответствии с международным стандартом [11] на индикаторных штаммах *Salmonella typhimurium* TA100,

дающих обратные мутации по механизму замены пар оснований и TA98, мутирующей в результате сдвига рамки считывания. Метаболическую активацию промутагенных соединений осуществляли микросомальной фракцией гомогената печени крыс линии «Вистар» с предварительной индукцией ферментов системы цитохрома P450 смесью полихлорированных бифенилов «Совол» [2]

Бензольные экстракты дымовых выбросов упаривали досуха, остаток растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО), инкубировали в пробирках с 0,6% селективным полуобогатненным агаром, суспензией бактерий и микросомальной активирующей смесью S9, либо растворителем. Далее содержимое пробирок наносили на слой минимального агара без гистидина в чашках Петри. Позитивным контролем служили стандартные мутагены. В качестве прямого мутагена для штамма TA100 использовали азид натрия или нитрозогуанидин, для штамма TA98 2,7-диамино-4,9-диокси-5,10-диокси-4,5,9,10-тетрагидро-4,9-диазирин (ДДДТДП). Способность фракции S9 активировать промутагены контролировали бенз/а/пиреном (БП) и 2-ацетиламинофлуореном (ААФ) для обоих штаммов. Учет результатов проводили через 48–72 часа инкубации при 37°C. Наличие и величину мутагенного эффекта определяли по количеству колоний обратных ревертантов. В каждом варианте использовали по 3 чашки Петри на дозу.

Тест на нарушение метаболической кооперации клеток

В работе использовали линию иммортализованных клеток печени крысы IAR-2 [8]. Клетки рассевали на 6-луночные планшеты с покровными стеклами на дне. Через 24 часа после посева к клеткам добавляли экстракты в разведениях 1/100, 1/1000, 1/10000 и 1/100000 и инкубировали в течение 72 часов. За 2 часа до проведения эксперимента клетки, служащие положительным контролем, обрабатывали ТРА (12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат) (Cell Signaling Technology) в концентрации 5 нг/мл. После окончания инкубации клетки дважды промывали PBS, покрывали раствором люминесцентного индикатора (люцифер желтый) и наносили на монослой клеток царапины хирургическим скальпелем. Затем клетки инкубировали 2 минуты при 37°C, во влажной атмосфере без доступа света, трижды промывали PBS в течение 1 мин при комнатной температуре. После промывки клетки покрывали фиксирующим раствором и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. Стекла с клеточным монослоем исследовали на флуоресцентном микроскопе Zeiss с фотонасадкой (AxioPlan 2 imaging), с использованием фильтра для FITC-флуоресценции и при 400-кратном увеличении.

Для каждой исследуемой дозы экстракта делали 10 независимых снимков области монослоя клеток, прилегающих к линии царапины. Разобшение межклеточных контактов определяли как отношение среднего числа слоев клеток, в которые произошло проникновение красителя для каждой концентрации исследуемого препарата к среднему числу слоев клеток, в которые произошло проникновение красителя в контрольных образцах (клетки, обработанные растворителем).

Индукция опухолей у дрозофилы

Тестирование проводили на гетерозиготах wtsP4/+ , полученных путем скрещивания: ♀ w; wtsP4/TM3 x ♂ D-32 по методике, описанной нами ранее [14]

Родителей скрещивали массово, помещая по 10 самок и 5 самцов в пробирки со стандартной питательной средой на 36–40 часов. Личинок первого возраста F₁ обрабатывали испытуемыми соединениями из расчета 0,2 мл раствора тестируемого вещества на пробирку (10% экстракта корпускулярной фазы выброса в диметилсульфоксиде + 90% дистиллированной воды). В качестве отрицательного контроля использовали 10% ДМСО в дистиллированной воде, в качестве положительного – 3 мМ водный раствор оксоплатина (Lachema, Чехия).

Взрослых самцов и самок из F₁ просматривали под бинокулярной лупой на наличие опухолей. Подсчитывали количество просмотренных особей (N), количество опухолевых клонов (OK), рассчитывали частоту опухолей на 100 особей $p = (OK/N) \cdot 100\%$.

Во всех экспериментах статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента для определения $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего, (стандартное отклонение \sqrt{n}) с помощью пакета программ Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

В дыме печи открытого типа и установки ЭЧУТО было измерено содержание 6 ПАУ, из которых БП и БФЛ обладают высокой канцерогенной и мутагенной активностью. Количество всех ПАУ в дыме печи неорганизованного сжигания было на порядок выше, чем в выбросах установки ЭЧУТО, работавшей для сравнимости результатов по технологической схеме, не включающей процесс пиролиза (табл. 1).

Максимальное содержание БП в выбросах этой установки при сжигании пластмасс без пиролиза составило 65,85 мкг/м³, т.е. было в 33 раза меньше, чем в дымовом выбросе печи открытого типа, а БФЛ в 170 раз (табл. 1). В случае сжигания с пиролизом количество ПАУ в выбросе ЭЧУТО снизилось еще на 1–2 порядка и приблизилось по содержанию БП к ПДК в воздухе рабочей зоны, которая составляет 0,15 мкг/м³ (табл. 2).

Это связано с тем, что при пиролизе пластмассы разлагаются на простые олефины, которые сгорают при высокой температуре практически полностью [12, 7].

Вывяснилось, что дымовые выбросы от сгорания различных изделий из одного и того же вида пластмасс образуют разное количество БП (табл. 2). В частности, сжигание без пиролиза полистироловых флаконов для культивирования клеток давало в несколько раз больше БП, чем сжигание других изделий из полистирола. Это связано с тем, что название «полистирол» объединяет ряд вариантов с различным строением молекулы. В исходном виде полистирол гидрофобен и не пригоден для изготовления флаконов, в которых культивируются клетки, поскольку они не могут прикрепляться

к их поверхности. Для повышения гидрофильности и улучшения условий адгезии клеток в его состав вводят дополнительные NH₂ группы.

Таблица 1

Содержание ПАУ в дымовых выбросах при сжигании отходов в печи открытого типа и в установке ЭЧУТО без пиролиза

Исследуемый объект	Способ термической переработки	Материал	Полициклические ароматические углеводороды (мкг/м ³)					
			Б(а)П	Б(е)П	БФЛ	ДБА	БА	Ф
Несортированные бытовые отходы	Печь открытого типа	Смесь	2210,6	913,9	2707,1	197,6	2420,6	н.и.
Флаконы для культур	Технология ЭЧУТО без пиролиза	полистирол	65,85	16,23	15,83	24,61	49,59	36,56
Стаканы пищевые		полипропилен	61,23	13,88	12,68	23,45	48,89	46,65
Ложки пищевые		полипропилен	13,77	3,21	2,77	5,27	10,19	7,60
Наконечники для дозаторов		полистирол	22,32	4,39	3,96	6,16	18,23	14,09
Пробирки центрифужные		полистирол	9,57	1,89	1,89	2,87	8,18	6,29
Перчатки		нитрил	2,32	0,57	0,55	0,79	2,54	3,78
Чашки Петри		полистирол	3,19	1,09	0,89	1,26	2,46	2,60
Пипетки		полистирол	0,77	0,22	0,14		0,43	0,92

Примечания:

н.и. – не идентифицирован
 Б(а)П – бенз(а)пирен; Б(е)П – бенз(е)пирен; БФЛ – бенз(б)флуорантен + бенз(к)флуорантен;
 ДБА – дибенз(а,х)антрацен + дибенз(а,с)антрацен; БА – бенз(а)антрацен; Ф – фенантрен.

Таблица 2

Влияние пиролиза на содержание бенз(а)пирена в дымовом выбросе

№ п/п	Образец отходов	Материал	Количество бенз(а)пирена, мкг/м ³ выброса		
			пиролиз		%*
			–	+	
1	Флаконы для культур	полистирол	65,85	0,24	0,36
2	Стаканы пищевые	полипропилен	61,23	0,22	0,35
3	Ложки пищевые	полипропилен	13,77	0,04	0,29
4	Наконечники для дозаторов	полистирол	22,32	0,10	0,45
5	Перчатки	латекс	15,95	0,08	0,50
6	Пробирки центрифужные	полистирол	9,57	0,09	0,94
7	Перчатки	нитрил	2,32	0,21	9,05
8	Чашки Петри	полистирол	3,19	0,07	2,19
9	Пипетки	полистирол	0,77	0,03	3,89

Примечание. * остаток БП при сжигании с пиролизом в % к его количеству при сжигании без пиролиза.

Таким образом, утилизация пластмасс биомедицинского назначения на установке ЭЧУТО с пиролизом приближает выброс БП, индикатора содержания ПАУ, к уровню ПДК для воздуха рабочей зоны.

Мутагенное действие экстрактов дымового выброса

Экстракт дыма печи открытого типа вызвал значимый мутагенный эффект, по типу замены пар оснований (ТА 100) в варианте

с метаболической активацией (+S9), был получен при добавлении в культуры эквивалента 0,14 литра дыма, а без активации (-S9) от эквивалента 1,35 литра, т.е. на порядок больше (табл. 3). Такая же разница, но при меньших концентрациях была получена и на штамме TA 98. Это свидетельствует о том, что в дыме содержалось значительно больше стабильных канцерогенов непрямого действия, чем менее устойчивых с прямым действием.

Таблица 3

Мутагенное действие экстракта дыма печи открытого типа на индикаторные штаммы бактерий TA 100 и TA 98

Исследуемый объект	Доза	Штамм TA 100					
		-S9			+ S9		
	мкг/чашка	M ± m	M _i /M _o	МА	M ± m	M _i /M _o	МА
Контроль фона	0	53 ± 2,0	1,0	–	68 ± 4,4	1,0	–
БП	4,4				980 ± 32	14,4	+
ААФ	22				915 ± 45	13,5	+
НГ	4,4	440 ± 93,3	8,3	+			
	л/чашка*						
Экстракт дыма	0,014	53 ± 12,2	1,0	–	108 ± 18,3	1,6	–
	0,14	86 ± 10,9	1,6	–	542 ± 33,1	8,0	+
	0,27	104 ± 5,6	2,0	–	525 ± 62,2	7,7	+
	1,35	229 ± 37,4	4,3	+	378 ± 72	5,6	+
Штамм TA 98							
Контроль фона	0	8 ± 1,3	1,0	–		1,0	–
БП	4,4				155 ± 11	14,1	+
ААФ	22				310 ± 20,1	28,4	+
ДДТ/ПД	4,4	440 ± 93,3	55	+			
Экстракт дыма	0,014	8 ± 1,4	1,0	–	34 ± 5,1	3,1	+
	0,14	34 ± 4,0	4,3	+	237 ± 18,4	21,5	+
	0,27	43 ± 6,9	5,4	+	274 ± 10,4	24,9	+
	1,35	93 ± 9,3	11,6	+	162 ± 6,2	14,7	+

Обозначения к табл. 3–7:

* – доза на чашку в пересчете на 1 литр выброса.

M_i/M_o – отношение числа ревертантов в опыте к числу ревертантов в контроле.

МА – мутагенная активность препарата.

«+» наличие, «–» отсутствие мутагенной активности.

M ± m – стандартная ошибка среднего

В выбросе установки ЭЧУТО при сжигании без пиролиза статистически значимый мутагенный эффект экстрактов дыма был обнаружен только от пищевых полипропиленовых стаканов и полистироловых флаконов для культивирования клеток. В обоих случаях эффект проявлялся при метаболической активации экстрактов, которые индуцировали как мутации типа сдвига рамки считывания, так и замены пар оснований. Эффект мутагенов прямого действия отсутствовал. Добавление в культуры сальмонеллы экстракта 0,47 л дыма, образовавшегося при сгорании пищевых стаканов из полипропилена, который в соответствии с табл. 1 должен содержать около 0,03 мкг БП и 0,007 мкг БФЛ, вызвало у штамма TA100 повышение количества ревертантов в 3,6 раза по сравнению с фоном и такое же при добавлении к штамму TA98 экстракта эквивалентного 1,18 л дыма (0,09 мкг БП и 0,021 мкг БФЛ). При этом в положительном контроле данного опыта чистый БП вызвал превышение фонового уровня мута-

ций на штамме TA100 в 21,6 раза при дозе на два порядка большей – 4,4 мкг на чашку (табл. 4).

На штамме TA98 (табл. 5) БП при дозе 10 мкг в положительном контроле повысил уровень мутирования в 6 раз – на величину того же порядка, что и экстракт, содержащий БП, согласно табл. 1, БП в дозе – 0,09 мкг БП и 0,021 мкг БФЛ.

Еще более выраженное несоответствие мутагенного эффекта экстрактов дыма в сравнении с содержанием в них БП выявилось при анализе образцов от сжигания без пиролиза культуральных флаконов. В этом эксперименте на штамме TA100 экстракт, содержащий 0,18 мкг БП и 0,04 мкг БФЛ, вызвал повышение уровня мутаций в 5 раз, а 4,4 мкг чистого БП – в 10,7 раза (табл. 6). В культуре TA98 эффект был аналогичным: 7-кратное повышение количества ревертантов от экстракта с 0,18 мкг БП и 0,04 мкг БФЛ и практически такое же – в 10,9 раза от 4,4 мкг чистого БП в положительном контроле (табл. 7).

Таблица 4

Мутагенное действие экстракта дыма от установки ЭЧУТО на индикаторный штамм бактерий ТА 100

Исследуемый объект	Доза	Штамм ТА 100					
		-S9			+ S9		
		M ± m	M ₁ /M ₀	МА	M ± m	M ₁ /M ₀	МА
литр/чашка*							
Наконечники для дозаторов, полистирол (без пиролиза)	0,005	33 ± 6,7	0,9	–	29 ± 6,2	0,7	–
	0,045	28 ± 6,2	0,8	–	35 ± 7,6	0,8	–
	0,45	42 ± 4,0	1,2	–	87 ± 3,8	2,0	–
Наконечники для дозаторов, полистирол (пиролиз)	0,07	26 ± 3,5	0,7	–	39 ± 4,2	0,9	–
	0,7	32 ± 3,1	0,9	–	31 ± 5,3	0,7	–
	7,0	27 ± 6,2	0,8	–	39 ± 12,7	0,9	–
Стаканы пищевые, полипропилен (без пиролиза)	0,005	25 ± 8,9	0,7	–	39 ± 3,5	0,9	–
	0,047	37 ± 1,8	1,0	–	39 ± 5,3	0,9	–
	0,47	54 ± 1,6	1,5	–	158 ± 20,2	3,6	+
Стаканы пищевые, полипропилен (пиролиз)	0,07	32 ± 2,2	0,9	–	39 ± 3,5	0,9	–
	0,7	37 ± 1,8	1,0	–	39 ± 5,3	0,9	–
	7,0	38 ± 5,5	1,1	–	46 ± 3,5	1,0	–
Контроль							
	мкг/чашка						
Контроль фона	0	36 ± 1,3	1,0		44 ± 3,1	1,0	–
БП	4,4				950 ± 150,0	21,6	+
ААФ	22				429 ± 121,8	9,8	+
Азид натрия	8,8	1300 ± 60,0	36,1	+			

Мутагенное действие экстракта дыма от установки ЭЧУТО на индикаторный штамм бактерий ТА 98

Таблица 5

Исследуемый объект	Доза	Штамм ТА 98					
		-S9			+ S9		
		M ± m	M ₁ /M ₀	МА	M ± m	M ₁ /M ₀	МА
литр/чашка*							
Наконечники для дозаторов, полистирол (без пиролиза)	0,011	38 ± 0,5	1,0	–	51 ± 1,0	1,3	–
	0,11	34 ± 6,9	0,9	–	46 ± 6,9	1,2	–
	1,13	43 ± 3,1	1,1	–	73 ± 6,7	1,8	–
Наконечники для дозаторов, полистирол (пиролиз)	0,16	32 ± 5,0	0,8	–	48 ± 14,0	1,2	–
	1,6	31 ± 6,0	0,8	–	62 ± 5,6	1,6	–
	16,0	36 ± 8,4	0,9	–	53 ± 12,9	1,3	–
Стаканы пищевые, полипропилен (без пиролиза)	0,012	29 ± 1,8	0,7	–	38 ± 6,7	1,0	–
	0,12	39 ± 4,4	1,0	–	56 ± 6,7	1,4	–
	1,18	73 ± 8,0	1,9	–	149 ± 5,3	3,7	+
Стаканы пищевые, полипропилен (пиролиз)	0,16	29 ± 1,8	0,7	–	38 ± 6,7	1,0	–
	1,6	39 ± 4,4	1,0	–	56 ± 6,7	1,4	–
	16,0	36 ± 4,4	0,9	–	38 ± 8,5	1,0	–
Контроль							
	мкг/чашка						
Контроль фона	0	39 ± 5,8	1,0	–	40 ± 2,2	1,0	–
БП	10,0				242 ± 31,5	6,1	+
ААФ	50,0				1080 ± 266,7	27,0	+
ДДТДП	20,0	1165 ± 112,0	29,9	+			

Таблица 6

Мутагенное действие экстракта выбросов на индикаторный штамм бактерий ТА 100 (сжигание без пиролиза)

Исследуемый объект	Доза	Штамм ТА 100					
		-S9			+ S9		
		M ± m	M _i /M _o	МА	M ± m	M _i /M _o	МА
мкг/чашка							
Контроль фона	0	49 ± 5,1	1,0	-	54 ± 4,5	1,0	-
БП	4,4				580 ± 40,0	10,7	+
ААФ	22				292 ± 38,7	5,4	+
Азид натрия	8,8	1183 ± 155,6	24,1	+			
	литр/чашка*						
Флаконы для культур, полистирол	0,01	37 ± 2,4	0,8	-	56 ± 10,9	1,0	-
	0,11	40 ± 1,1	0,8	-	103 ± 4,4	1,9	-
	1,10	103 ± 8,0	2,1	-	271 ± 14,2	5,0	+
Перчатки, латекс	0,01	33 ± 1,6	0,7	-	46 ± 3,3	0,9	-
	0,11	40 ± 5,8	0,8	-	48 ± 10,7	0,9	-
	1,10	43 ± 1,1	0,9	-	73 ± 5,1	1,4	-
Пробирки центрифужные	0,01	37 ± 3,1	0,8	-	49 ± 4,4	0,9	-
	0,11	41 ± 2,2	0,8	-	50 ± 5,3	0,9	-
	1,10	46 ± 8,0	0,9	-	92 ± 13,6	1,7	

Таблица 7

Мутагенное действие экстракта выбросов на индикаторный штамм бактерий ТА 98 (сжигание без пиролиза)

Исследуемый объект	Доза	Штамм ТА 98					
		-S9			+ S9		
		M ± m	M _i /M _o	МА	M ± m	M _i /M _o	МА
мкг/чашка							
Контроль	0	9 ± 2,0	1,0	-	13 ± 1,1	1,0	-
БП	4,4				142 ± 16,0	10,9	+
ААФ	22				310 ± 33,3	23,8	+
ДДТДП	8,8	415 ± 35,0	46,1	+			
	л/чашка*						
Флаконы для культур, полистирол	0,01	8 ± 0,7	0,9	-	14 ± 2,0	1,1	-
	0,11	14 ± 6,9	1,6	-	17 ± 1,1	1,3	-
	1,10	24 ± 7,6	2,7	-	91 ± 5,0	7,0	+
Перчатки, латекс	0,01	12 ± 1,8	1,3	-	20 ± 3,6	1,5	-
	0,11	13 ± 1,8	1,4	-	14 ± 0,4	1,1	-
	1,10	22 ± 3,1	2,4	-	17 ± 3,6	1,3	-
Пробирки центрифужные	0,01	9 ± 1,3	1,0	-	13 ± 1,8	1,0	-
	0,11	8 ± 1,6	0,9	-	15 ± 4,9	1,2	-
	1,10	14 ± 4,0	1,6	-	30 ± 6,7	2,3	-

Таким образом, полученные эффекты не могут быть отнесены за счет действия только сильных мутагенов БП и БФЛ, поскольку их суммарное содержание в мутагенных

дозах экстракта было на порядок ниже минимальной мутагенной дозы, которая при изолированном действии БП составляет 2 мкг на чашку. Очевидно, что полученный

эффект зависит от наличия в дыме помимо БП и ДБА других сильных мутагенов типа бензфенантронов, тетрафенов, бензпирен-хинонов, требующих других методов определения [4, 10]. Существенно, что если в процесс был включен пиролиз, то во всех случаях мутагенная активность отсутствовала, то есть при этом разрушаются и не определявшиеся нами мутагены. Таким образом, мутагенность дымового выброса в установке ЭЧУТО зависит от типа пластмассы и режима ее переработки. В целом низкое содержание одного или нескольких

избранных канцерогенов, определяемых в дыме, не может быть гарантией его мутагенной безопасности.

Нарушение клеточной кооперации экстрактами дымовых выбросов

Все экстракты дыма в исследованном диапазоне концентраций практически в равной степени препятствовали распространению в клетках флуоресцирующего красителя, т.е. разобщали их щелевые межклеточные контакты (табл. 8). Эффекты были дозозависимыми при разведениях $1 \cdot 10^{-3}$ – $1 \cdot 10^{-4}$.

Таблица 8

Разобщение клеток экстрактами дымовых выбросов

Исследуемый объект	Материал	Кратность разведения экстракта	Доля прокрашенных клеток (%)	
			без пиролиза	с пиролизом
Флаконы для культур	полистирол	$1 \cdot 10^{-3}$	63 ± 2	
		$1 \cdot 10^{-4}$	78 ± 2	
		$1 \cdot 10^{-5}$	83 ± 2	
Перчатки	латекс	$1 \cdot 10^{-2}$	64 ± 2	
		$1 \cdot 10^{-3}$	63 ± 3	
		$1 \cdot 10^{-4}$	84 ± 2	
Наконечники для дозаторов	полистирол	$1 \cdot 10^{-2}$	69 ± 2	74 ± 2
		$1 \cdot 10^{-3}$	61 ± 2	79 ± 2
		$1 \cdot 10^{-4}$	70 ± 2	83 ± 2
		$1 \cdot 10^{-5}$	79 ± 2	87 ± 2
Пищевые стаканы	полипропилен	$1 \cdot 10^{-2}$	67 ± 5	79 ± 2
		$1 \cdot 10^{-3}$	67 ± 3	70 ± 2
		$1 \cdot 10^{-4}$	82 ± 3	73 ± 6
		$1 \cdot 10^{-5}$	97 ± 3*	71 ± 2
Пробирки центрифужные	полистирол	$1 \cdot 10^{-3}$	65 ± 2	
		$1 \cdot 10^{-4}$	83 ± 2	
		$1 \cdot 10^{-5}$	84 ± 2	
Контроль				
Вода дистиллированная			100 ± 1	
Раствор ТРА** 5 нг/мл			8 ± 2	

Примечание. Во всех случаях, кроме *, доля прокрашенных клеток значимо отлична от контроля с H₂O (P < 0,01). ** (12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат).

Наиболее вероятно, что этот эффект не связан с ПАУ, поскольку в результате пиролиза их содержание в выбросах на примере БП уменьшалось на несколько порядков, но при этом способность разобщать клетки практически не изменялась. Относительно их природы можно сказать только, что они обладают термостойкостью.

Данный фрагмент исследования впервые показал, что при термическом разложении пластмасс образуются соединения, обладающие способностью ингибировать клеточную кооперацию и по этому свойству могущие быть промоторами канцерогенеза, как это было показано относительно других соединений [9, 15].

Индукция опухолей у дрозофилы экстрактами дымовых выбросов

Результаты экспериментов показали, что канцерогены, к которым чувствительна дрозофила – канцерогенные металлы, N-нитрозосоединения и некоторые другие агенты [14] не образуются при сгорании пластмассовых изделий медико-биологического назначения и что концентрация канцерогенных ПАУ находится ниже уровня, способного вызывать у них опухоли (табл. 9). Канцерогенные ПАУ вызывают опухоли у личинок дрозофилы только в относительно высоких концентрациях, поскольку, как показали наши исследования, ферменты системы цитохрома P450 в их клетках менее активны, чем у млекопитающих

Таблица 9

Индукция опухолей у дрозофилы экстрактами дымовых выбросов

Исследуемый объект	Материал	Посмотрено особей	Количество опухолей	% опухолей
Флаконы для культур	Полистирол	405	12	2,96
Перчатки	Латекс	708	16	2,26
Наконечники для дозаторов (без пиролиза)	Полистирол	358	9	2,51
Наконечники для дозаторов (пиролиз)	Полистирол	268	6	2,23
Пищевые стаканы (без пиролиза)	Полипропилен	328	11	3,3
Пищевые стаканы (пиролиз)	Полипропилен	550	18	3,27
Пробирки центрифужные	Полистирол	485	11	2,27
Контроль				
Оксоплатин, 3мМ в 10% водном растворе ДМСО		564	128	22,7*
10% ДМСО в дистиллированной воде		1289	30	2,3

Примечания: N – количество особей; ОК – количество опухолевых клонов; * – частота статистически значимо отлична от контроля, $P < 0,01$.

Заключение

При неорганизованном сжигании твердых отходов в печи открытого типа с дымом выбрасывается большое количество канцерогенных ПАУ прямого и непрямого действия. Дымовой выброс специализированной установки ЭЧУТО 150-03 от сжигания пластмассовых отходов биомедицинского назначения в беспирилизном режиме содержит в несколько раз меньше этих соединений, причем только с непрямым механизмом действия. Пиролиз уменьшает содержание канцерогенов в дыме на один-два порядка и приближает его к ПДК в воздухе рабочей зоны. Низкое содержание в выбросе одного или двух индикаторных канцерогенов не может служить показателем его мутагенной и канцерогенной безопасности, поскольку значительное количество реверсий штаммов сальмонеллы в тесте Эймса было получено при содержании бенз(а)пирена и бензфлуорантенов в экстрактах дыма в количестве на порядок ниже минимально мутагенного. Различные типы полистирола и полипропилена дают при горении дым с различным содержанием ПАУ. Экстракт этого дыма содержит соединения, разобщающие клеточные контакты, причем пиролиз не снижает их содержание. Разобщающий эффект экстракта не коррелирует ни с их мутагенностью, ни с содержанием в них ПАУ, т.е., по-видимому, связан с неизвестными пока термостабильными соединениями. Корпускулярная фаза дыма от сжигания пластмасс на установке ЭЧУТО не содержит соединений, которые в полученных концентрациях увеличивали бы частоту образования опухолей у гете-

розиготных личинок дрозофилы, высоко чувствительных к действию многих канцерогенов млекопитающих, за исключением ПАУ. Относительно установки ЭЧУТО 150-03 можно заключить, что она эффективно перерабатывает пластмассовые изделия медицинского назначения при минимальном загрязнении воздушного бассейна мутагенными и канцерогенными выбросами.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 13-0401308 А.

Список литературы

1. Аветов Г.А., Аствацатуров, Двоскин Г.И. Процесс пиролиза как основа технологии экологически чистого уничтожения твердых органоспецифических отходов строительного производства // Научно-технический и производственный журнал нефтегазового строительства. – 2013. – № 2. – С. 47–49
2. Белицкий Г.А., Фонштейн Л.М., Худолей В.В. Сокол как индуктор микросомальных ферментов, активирующих проканцерогены // Экспериментальная онкология. – 1987. – Т.9, № 3. – С. 20–23.
3. Молчанова И.В., Константинова Т.М., Двоскин Г.И. Применение установок «ЭЧУТО-150» для решения задач по обезвреживанию, обеззараживанию, переработке и утилизации медицинских отходов // Медицинские отходы: проблемы и пути решения. Сб. матер. III Всероссийской научной конф. с международным участием. (Москва, 26–30 мая 2014 г.). – М., 2005. – С. 46–48.
4. Ровинский Ф.Я., Теплицкая Т.А., Алексеева Т.А. Фоновый мониторинг полициклических ароматических углеводородов. – Л.: Гидрометеоздат, 1988. – 224 с.
5. Руководство по контролю загрязнения атмосферы: РД 52.04. – М., 1991. – С. 186–189.
6. Хесина А.Я., Левинский С.С., Кривошеева Л.В., Хитрово И.А. // Патент РФ № 2122199, 20.11.1998
7. Шафран Л.М., Басалаева Л.В., Копа М.Р. Сравнительные санитарно-гигиенические исследования газообразных продуктов термоокислительной деструкции и пиролиза полимерных материалов // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – № 4(18). – С. 124–131

8. Ayollo DV, Zhitnyak IY, Vasiliev JM, Gloushankova NA. Rearrangements of the actin cytoskeleton and E-cadherin-based adherens junctions caused by neoplastic transformation change cell-cell interactions // *PLoS One*. – 2009. – № 4(11). – 8027 p.

9. Budunova IV, Mittelman LA, Belitsky GA. The effect of complete carcinogens on intercellular transfer of lucifer yellow in fibroblast culture // *Cell Biol Toxicol*. – 1990. – № 6(1). – P. 47–61.

10. DeMarini DM, Shelton ML, Bell DA. Mutation spectra of chemical fractions of a complex mixture: role of nitroarenes in the mutagenic specificity of municipal waste incinerator emissions // *Mutat Res*. – 1996. – № 17; 349(1). – P. 1–20.

11. International Standard ISO 10993-3:1992(E) Biological evaluation of medical devices. Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity. Method 471 Genetic toxicology: Salmonella typhimurium, Reverse Mutation Assay.

12. Kiran Ciliz N1, Ekinci E, Snape CE. Pyrolysis of virgin and waste polypropylene and its mixtures with waste polyethylene and polystyrene // *Waste Manag*. – 2004. – № 24(2). – P. 173–181

13. Maron D.M., Ames B.N. Revised Methods for the Salmonella Mutagenicity Test // *Mutat Res*. – 1983. – № 113(3–4). – P. 173–215.

14. Sidorov RA1, Ugnivenko EG, Khovanova EM, Belitsky GA. *Mutat Res*. – 2001. – № 15, 498 (1–2). – P. 181–91.

15. Yamasaki H, Naus CC. Role of connexin genes in growth control // *Carcinogenesis*. – 1996. – № 17(6). – P. 1199–1213.

4. Rovinskij F.Ja., Teplickaja T.A., Alekseeva T.A. *Fonovyy monitoring policiklicheskih aromatischeskih uglevododov*. Leningrad, Gidrometeoizdat 1988 pp. 224.

5. *Rukovodstvopokontroljuzagrjaznenijaatmosfery*. Moscow, 1991, RD 52.04. pp. 186–189.

6. Hesina A.Ja., Levinskij S.S., Krivosheeva L.V., Hitrovo I.A. *Patent* RF no. 2122199, Moskva, 20.11.1998.

7. Shafran L.M, Basalaeva L.V., Kopa M.R. *Aktual'nye problemy transportnoj mediciny*, 2009, no 4(18) pp. 124–131

8. Ayollo D.V., Zhitnyak I.Y., Vasiliev J.M., Gloushankova N.A. *PLoS One*, 2009, no.4(11), pp. 8027.

9. Budunova I.V., Mittelman L.A., Belitsky G.A. *Cell Biol Toxicol* 1990 Jan;6(1):47–61

10. DeMarini D.M., Shelton M.L., Bell D.A. *Mutat Res*. 1996. no. 17; 349(1), pp. 1–20.

11. International Standard ISO 10993-3:1992(E) Biological evaluation of medical devices. Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity. Method 471 Genetic toxicology: Salmonella typhimurium, Reverse Mutation Assay.

12. Kiran Ciliz N1, Ekinci E, Snape CE. *Waste Manag*. 2004, no. 24(2), pp. 173–81.

13. Maron D.M., Ames B.N. *Mutat Res*. 1983, no. 113 (3–4), pp. 173–215.

14. Sidorov R.A., Ugnivenko E.G., Khovanova E.M., Belitsky G.A. *Mutat Res*. 2001, no.15; 498(1–2), pp. 181–191.

15. Yamasaki H., Naus C.C. *Carcinogenesis*. 1996, no.17(6), pp.1199–1213.

References

1. Avetov G.A., Astvacaturov, Dvoskin G.I. *Nauchnotekhnicheskij i proizvodstvennyj zhurnal neftegazovogo stroitel'stva*. 2013, no. 2, pp. 47–49.

2. Belitsky G.A., Fonshtejn L.M., Hudolej V.V. *Jeksperimental'naja onkologija*, 1987, t.9, no. 3, pp. 20–24.

3. Molchanova I.V., Konstantinova T.M., Dvoskin G.I. *Medicinskie othody problemy i putireshenija: Sbornik materialov III Vserossijskoj nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*. Moscow, 2005, pp. 46–48.

Рецензенты:

Ильницкий А.П., д.м.н., ведущий научный сотрудник, НИИ института канцерогенеза ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», г. Москва;

Соленова Л.Г., д.б.н., ведущий научный сотрудник, НИИ института канцерогенеза ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

УДК 617.711 – 002: 615.2

ВЛИЯНИЕ ВИТРЕКТОМИИ НА ОЦЕНКУ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИРЕТИНАЛЬНЫМ ФИБРОЗОМ

Малышев А.В., Порханов В.А., Карпетов Г.Ю.

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1» им. проф. С.В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, e-mail: jak-7@mail.ru

Цель – изучить влияние оперативного лечения эпиретинальной мембраны (ЭМ) на состояние качества жизни (КЖ) пациентов. Методы. Всего было обследовано 48 пациентов, которым было проведено оперативное лечение ЭМ. Состояние КЖ пациентов оценивалось по опроснику VFQ-25 до операции, а также спустя 1 неделю и 6 месяцев после от ее проведения. Результаты. При исследовании показателя КЖ до операции отмечали достоверное по отношению к группе контроля снижение суммарного индекса КЖ в среднем на 25% ($p < 0,001$). В отдаленном послеоперационном периоде фиксировалось прогрессивное увеличение суммарного индекса КЖ, который при этом достигал значений группы контроля ($p > 0,05$). Заключение. Проведение витректомии для удаления эпиретинальной мембраны улучшает состояние зрительных функций и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: эпиретинальная мембрана, витректомия, качество жизни

THE EFFECT OF SURGICAL TREATMENT FOR ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH EPIRETINAL MEMBRANE

Malyshev A.V., Porkhanov V.A., Karapetov G.Y.

GBUZ «Regional Clinical Hospital № 1» prof. Ochapovsky Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, e-mail: jak-7@mail.ru

Purpose – to study the effect of surgical treatment of epiretinal membrane (EM) on the state of quality of life (QOL) of patients. Material and methods. We examined 48 patients who underwent surgical treatment of EM. State of QOL was assessed by questionnaire VFQ-25 before surgery and at 1 week and 6 months of its implementation. Results. In the study of QOL before surgery, there was a significant reduction of the total QOL index by an average of 25% relative to the control group ($p < 0,001$). In the late postoperative period recorded a progressive increase in the total index of QOL, which then reached values of the control group ($p > 0,05$). Conclusion. Vitrectomy to treat the epiretinal membrane improves the visual function and quality of life for patients.

Keywords: epiretinal membrane, vitrectomy, quality of life

Достигнутое более глубокое понимание механизма витреоретинальных нарушений, а также совершенствование диагностических и оперативных подходов открыли новую эру в витреоретинальной хирургии [6]. Одним из вариантов клинических проявлений нарушения нормального метаболизма стекловидного тела (СТ) является формирование так называемой эпиретинальной мембраны (ЭМ).

В настоящее время рассматриваются несколько основных патогенетических механизмов образования и развития ЭМ, в основе которых лежит повреждение тканей глазного яблока с их последующей аномальной регенерацией [1, 3, 5]. Среди основных причин возникновения ЭМ отмечают предшествующие микроразрывы и микротравмы сетчатки, лазерную коагуляцию, воспалительные и сосудистые заболевания [7, 8]. Начало XXI века ознаменовалось значительным ростом числа медицинских публикаций, посвященных оценке качества жизни (КЖ), в том числе у пациентов с различными глазными заболеваниями [2, 4, 10]. Одним из самых распространенных офталь-

мологических опросников для оценки КЖ является NEI-VFQ (NEI-VFQ – National Eye Institute Visual Function Questionnaire). Он был разработан в середине 90-х годов прошлого века учеными Национального Института Глаза (National Eye Institute, США) и включает 51 вопрос [10]. В последующем были предложены сокращенные варианты опросника VFQ, состоящие из 25 или 39 вопросов, которые нашли широкое применение при исследовании пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, диабетической ретинопатией, ретинитами различной этиологии, глаукомой, катарактой и т.д. [9]. В отечественной литературе исследования КЖ при витреоретинальных операциях по поводу ЭМ не описаны.

Цель исследования – изучить динамику показателей качества жизни при проведении оперативного лечения эпиретинальной мембраны.

Материал и методы исследования

Всего было обследовано 48 пациентов (48 глаз) в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст составил $59,2 \pm 15,6$ лет) с ЭМ. Распределение обследованных

пациентов по гендерному признаку было примерно равномерным: 26 мужчин (54,2%) и 22 женщины (45,8%). Критериями исключения из исследования служили наличие у пациентов сахарного диабета или тяжелой системной сопутствующей патологии (цирроз печени, терминальные стадии почечной недостаточности и т.д.). После проведения первичного офтальмологического обследования диагноз идиопатической ЭМ был выставлен у подавляющего большинства пациентов (35 человек, 72,9%). Среди прочих причин формирования ЭМ были установлены: предшествующая травма глазного яблока (6 пациентов, 12,5%), сосудистые заболевания (4 пациента, 8,3%) и воспаление глаза (3 пациента, 6,3%). Всем пациентам было проведено удаление (пилинг) эпиретинальной мембраны, сопровождавшееся субтотальной витрэктомией с применением инструментов калибра 25–29 Ga. Интраоперационно по показаниям проводили заполнение витреальной полости стерильным воздухом или жидкостью. Оперативное вмешательство завершалось интравитреальным введением кортикостероидов (триамцинолона ацетонид, 4 мг).

В зависимости от особенностей проводимого лечения все пациенты методом случайной выборки были разделены на 3 группы. В I группе ($n = 18$) при проведении оперативного лечения использовались стандартные сбалансированные солевые растворы (ССР, Balanced Salt Solution – BSS) и не проводилось дополнительное назначение антиоксидантных препаратов *per os*; во II группе ($n = 16$) при проведении оперативного вмешательства использовались ССР, дополнительно обогащенные введением антиоксидантов (глутатиона) – BSS plus; в III группе ($n = 14$) – в послеоперационном периоде дополнительно *per os* назначались антиоксидантные препараты сроком на 3 месяца.

Методы обследования пациентов включали визометрию, тонометрию, биомикроскопию передних и задних отделов глаза с помощью бесконтактных линз, в том числе и на фоне медикаментозного мидриаза, а также ультразвуковое сканирование глазного яблока и витреальной полости в частности. Дополнительно всем пациентам проводилось исследование качества жизни на основании сокращенного русифицированного варианта опросника VFQ-25. Как следует из названия, опросник VFQ-25 включает 25 вопросов, разделенных по 12 основным разделам: общее состояние здоровья (ОСЗ), общая оценка зрения (ООЗ), глазная боль (ГБ), зрительные функции вблизи (ЗФБ), зрительные функции вдаль (ЗФД), социальное функционирование (СФ), психическое здоровье (ПЗ), ролевые трудности (РТ), зависимость от посторонней помощи (ЗПП), вождение автомобиля (ВА), цветовое зрение (ЦЗ), периферическое зрение (ПЗр). В каждой из шкал числовой показатель выражался в пределах от 0 до 100 баллов и тем самым отражал процентное отношение к максимально возможному позитивному результату. Исходя из отдельных результатов по всем разделам, за исключением ОСЗ, рассчитывали общий показатель тестирования (ОПТ), соответствующий показателю VFQ-25 Composite. Исследования выполняли до операции, а также спустя 1 неделю и 6 месяцев после ее проведения. Группу контроля составили 20 пациентов соответствующего возраста и пола, социально-культурной и национальной принадлежности, не имеющих показаний к оперативному лечению витреальной полости. Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью

пакета прикладных программ статистического анализа AnalystSoft, BioStat 2007.

Результаты исследования и их обсуждение

Основной жалобой пациентов на момент обращения к врачу являлось снижение остроты зрения, а также различные искажения предметов (метаморфопсии), фотопсии. При проведении офтальмологического обследования и, в частности, бинокулярной микроскопии глазного дна в макулярной зоне определялись характерная складчатость, отек, тракционные изменения.

После проведения оперативного вмешательства уже через 1 неделю отмечалось достоверное увеличение остроты зрения в среднем на 40% по отношению к исходным данным ($p > 0,05$). Практически полное восстановление остроты зрения по сравнению с группой контроля наблюдалось в отдаленные сроки послеоперационного наблюдения, спустя 6 месяцев. При этом наиболее высокие показатели визометрии фиксировались во II группе, минимальные значения были у пациентов I группы, которые дополнительно не получали антиоксидантную терапию. Также в отдаленные сроки после оперативного вмешательства оценивалась частота развития/прогрессирования катаракты в различных группах – прогрессирование катаракты не наблюдалось у пациентов II группы, в I группе отмечалось увеличение частоты катаракты на 28% (с 16,7 до 44,4%), в III группе – на 28,5% (с 14,3 до 42,86%) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика частоты встречаемости катаракты у пациентов с ЭМ при проведении витрэктомии

	До операции		6 месяцев	
	абс.	%	абс.	%
I группа ($n = 18$)	3	16,7	8	44,4
II группа ($n = 16$)	3	18,75	3	18,75
III группа ($n = 14$)	2	14,3	5	42,86

Примечание. n – количество глаз.

При исследовании показателя КЖ до операции у пациентов с ЭМ отмечали достоверное по отношению к группе контроля снижение суммарного индекса ОПТ в среднем на 25% ($p < 0,001$). В раннем послеоперационном периоде ОПТ незначительно возрастал по сравнению с исходными данными, в основном за счет увеличения количественных значений отдельных показателей, но также достоверно отличался от уровня нормы ($p < 0,001$). При

тестировании спустя 6 месяцев фиксировалось прогрессивное увеличение ОПТ, который при этом достигал значений группы контроля только у пациентов II группы ($p > 0,05$) (табл. 2). При сопоставлении данных ОПТ у всех пациентов до операции и в отдаленном послеоперационном периоде отмечалась высокая линейная корреляция показателей (коэффициент корреляции $r = 0,8041$, при $p < 0,001$). При сравнении

суммарного индекса ОПТ в отдаленном послеоперационном периоде с толщиной центральной зоны сетчатки до операции зависимости не установлено (коэффициент линейной корреляции $r = -0,2318$ при $p > 0,05$); при сопоставлении тех же данных с толщиной сетчатки спустя 6 месяцев после операции выявлена обратная линейная корреляция значений (коэффициент корреляции $r = -0,8536$ при $p < 0,001$).

Таблица 2

Динамика качества жизни у пациентов с ЭМ при проведении витрэктомии ($M \pm m$)

Показатель	I группа (n = 18)			II группа (n = 16)			III группа (n = 14)			Контроль (n = 20)
	До операции	1 неделя	6 месяцев	До операции	1 неделя	6 месяцев	До операции	1 неделя	6 месяцев	
ОСЗ	51,3 ± 12,6	52,6 ± 13,5	54,8 ± 9,3	50,4 ± 16,0	51,7 ± 16,2	54,9 ± 12,5	53,9 ± 11,4	52,6 ± 14,8	55,6 ± 17,0	60,4 ± 18,0
ООЗ	56,3 ± 11,2*	62,0 ± 15,7*	72,8 ± 12,5**	52,4 ± 16,4*	61,3 ± 15,8*	74,5 ± 13,3	53,7 ± 17,6*	60,7 ± 14,9*	71,6 ± 12,8**	82,3 ± 14,6
ГБ	80,2 ± 11,9	79,3 ± 14,3	82,8 ± 12,8	79,7 ± 13,8	80,9 ± 10,9	83,7 ± 12,4	77,8 ± 14,7	78,4 ± 12,8	80,5 ± 16,2	84,8 ± 12,2
ЗФБ	57,1 ± 15,8*	62,4 ± 17,0**	70,6 ± 15,9**	55,3 ± 9,8*	61,7 ± 17,7*	75,8 ± 15,6	56,4 ± 12,4*	60,8 ± 15,9*	72,3 ± 11,5**	81,8 ± 14,1
ЗФД	53,5 ± 12,4*	63,1 ± 13,7*	71,7 ± 16,0**	54,5 ± 17,9*	65,6 ± 16,5*	76,8 ± 16,9	55,3 ± 14,9*	63,7 ± 18,1*	70,9 ± 14,8**	83,3 ± 13,5
СФ	76,4 ± 12,8*	75,3 ± 14,6*	84,5 ± 16,1	73,8 ± 16,5*	74,0 ± 17,9*	83,9 ± 16,4	72,2 ± 15,8*	74,1 ± 12,6*	83,7 ± 14,9	92,9 ± 11,1
ПЗ	62,7 ± 15,9*	64,9 ± 17,3*	80,9 ± 15,8	61,5 ± 12,1*	61,8 ± 14,0*	82,1 ± 11,4	65,6 ± 13,7*	68,1 ± 11,6*	80,3 ± 15,4	89,6 ± 13,4
РТ	63,2 ± 11,6*	63,9 ± 13,7*	74,9 ± 16,3	61,2 ± 14,9*	63,8 ± 15,2*	75,4 ± 15,8	60,6 ± 12,4*	64,9 ± 14,3*	76,2 ± 13,5	84,7 ± 15,0
ЗПП	90,8 ± 10,7	89,4 ± 16,1	90,2 ± 15,4	87,5 ± 17,2	88,4 ± 15,4	89,0 ± 15,9	89,1 ± 13,5	88,6 ± 14,8	90,3 ± 12,7	96,4 ± 10,2
ВА	59,7 ± 10,6*	60,8 ± 13,8*	71,9 ± 13,7	60,4 ± 9,6*	61,3 ± 12,5**	72,9 ± 12,4	60,4 ± 11,6*	61,9 ± 13,5*	70,6 ± 15,8	80,3 ± 12,3
ЦЗ	74,9 ± 10,2*	80,4 ± 16,7**	90,1 ± 14,8	77,6 ± 15,4*	85,2 ± 13,1**	89,4 ± 12,2	76,3 ± 10,4*	82,1 ± 13,7**	88,5 ± 10,9	95,2 ± 10,2
ПЗр	60,7 ± 17,9*	72,6 ± 16,2**	77,4 ± 12,8	61,8 ± 12,0*	70,5 ± 12,9**	78,0 ± 13,7	62,2 ± 13,6*	70,8 ± 13,0**	76,7 ± 12,5	86,9 ± 19,4
ОПТ	64,7 ± 15,0*	69,8 ± 16,1*	76,4 ± 14,9**	64,0 ± 15,7*	70,3 ± 13,9*	80,7 ± 12,8	65,3 ± 12,9*	70,5 ± 12,4*	77,2 ± 14,5**	87,4 ± 13,2

Примечания: n – количество пациентов;

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с результатами, полученными в группе контроля.

При обследовании перед оперативным вмешательством уменьшение суммарного индекса ОПТ происходило за счет снижения показателей ООЗ, ЗФБ, ЗФД, СФ, ПЗ, РТ, ВА, ЦЗ и ПЗр по отношению к группе контроля ($p < 0,001$). В раннем послеоперационном периоде отмечалось незначительное увеличение значений ООЗ, ЗФБ и ЗФД с сохранением достоверной разницы по отношению к норме ($p < 0,001$). Данные показатели сохраняли тенденцию к повышению и в отдаленном послеоперационном периоде, однако соответствовали уровню группы контроля только у пациентов II группы с минимальным прогрессированием катаракты ($p > 0,05$), у остальных больных функции ООЗ, ЗФБ и ЗФД не достигали нормальных значений ($p < 0,05$). Оценка пациентами показателей СФ, ПЗ, РТ и ВА в раннем послеоперационном периоде практически не отличалась от первоначальных данных, что мы связываем, прежде всего, с невозможностью уловить весь спектр изменений КЖ в ограниченных условиях стационара. В отдаленном послеоперационном периоде

отмечалось практически полное восстановление данных показателей по отношению к группе контроля ($p > 0,05$). Динамика значений ЦЗ и ПЗр была сходной – незначительное повышение спустя 1 неделю после операции ($p < 0,05$ по отношению к группе контроля) со значительным улучшением через 6 месяцев ($p > 0,05$ по отношению к группе контроля). Показатели ГБ и ЗПП достоверно не отличались от нормы до операции и существенно не менялись в послеоперационном периоде ($p > 0,05$). Кроме того, в ходе исследования не было выявлено значимых изменений показателя ОСЗ как в динамике наблюдения, так и по отношению к значениям нормы ($p > 0,05$) (табл. 2).

Анализируя результаты собственных исследований, мы хотим отметить положительное влияние оперативного лечения ЭМ на показатели КЖ, которые изменяются уже в раннем послеоперационном периоде и достигают максимальных значений в отдаленном послеоперационном периоде. При этом достоверное соответствие уровню контроля по ОПТ и ряду других показателей отме-

чается в группе с оптимальными функциональными результатами (прогрессирование катаракты, острота зрения, толщина центральной зоны сетчатки). Следовательно, мероприятия, направленные на предотвращение развития/прогрессирования катаракты и достижение высокой остроты зрения (в нашем случае – дополнительное интраоперационное введение антиоксидантов) позволяют достигнуть высокого психофизиологического комфорта в отдаленном послеоперационном периоде.

Выводы

1. Формирование эпиретинальной мембраны в центральной зоне сетчатки сопровождается достоверным снижением качества жизни пациентов, связанного со зрительными функциями, при этом не оказывает негативного влияния на общую оценку состояния здоровья.

2. Дополнительное введение антиоксидантов во время проведения оперативного удаления эпимакулярной мембраны дает преимущество по сравнению с обычным способом лечения или приемом антиоксидантных препаратов внутрь как с точки зрения анатомо-функциональных результатов: остроты зрения, толщины центральной зоны сетчатки и прогрессирования катаракты; так и обеспечивает максимальное психофизиологическое благополучие пациентов.

3. Исследование качества жизни у пациентов с витрэктомией целесообразно проводить до операции и в отдаленном послеоперационном периоде для полноценной оценки произошедших изменений качества зрительных и связанных с ними социальных функций. Многократное исследование качества жизни, особенно в раннем послеоперационном периоде не имеет практического смысла и может вызвать снижение лояльности пациента к проводимому опросу.

4. Соответствующая психологическая подготовка должна быть ключевым моментом предоперационного ведения пациента, поскольку является определяющим фактором в достижении высокого уровня качества жизни после операции.

Список литературы

1. Иванова Е.В., Качалина Г.Ф., Касмынина Т.А., Куранова О.И. Современное представление о патогенезе пролиферативной витреоретинопатии // Практическая медицина. – 2012. – № 2 (59). – С. 60–62.
2. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. – СПб.: ЭЛБИ; 1999. – С. 139–150.
3. Gass JMD. Stereoscopic atlas of macular diseases. – 4th ed. – St. Louis: Mosby; 1997.
4. Kosmidis P. Quality of life as a new end point // Chest. – 1996. – № 109 (Suppl. 5). – С. 110S–2S.
5. Lindsey PS., Michels RG., Lunkenbach M., Green WR. Ultrastructure of epiretinal membrane causing retinal starfold. Ophthalmology 1983; 90: 578.

6. Milibák T. Role of the vitreous body in vitreoretinal diseases // Orv Hetil. – 2003. – № 144(2). – С. 51–57.

7. Sandali O., Basli E., Borderie V., Laroche L., Monin C. Recurrence of an idiopathic vasocentric epiretinal membrane: clinical and surgical particularities // J. Fr. Ophthalmol. – 2012. – № 35. – С. 481–485.

8. Vezendi L., Facskó A., Zajác M., Berta A. New indications for and techniques in vitreoretinal surgery // Acta Chir Hung. – 1997. – № 36(1–4). – С. 381–382.

9. Whitehouse R. Measure of outcome in current clinical trials of eyecare. – NIH, 2001.

10. Yelin E. Measuring Functional Capacity of Persons with Disabilities in Light of Emerging Demands in the Workplace. – NAP, 1999.

11. Ivanova E.V., Kachalina G.F., Kasmynina T.A., Kuranova O.I. Sovremennoe predstavlenie o patogeneze proliferativnoj vitreoretinopatii [The modern concept of the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy] // Prakticheskaja medicina [Practical medicine]. – 2012. – № 2 (59). – С. 60–62

12. Novik A.A., Ionova T.I., Kajnd P. Konceptcija issledovaniya kachestva zhizni v medicine [The concept of quality of life assessment in medicine]. – Saint Petersburg: JeLBI, 1999. – С. 139–150.

References

1. Ivanova E.V., Kachalina G.F., Kasmynina T.A., Kuranova O.I. Sovremennoe predstavlenie o patogeneze proliferativnoj vitreoretinopatii // Prakticheskaja medicina. 2012. no. 2 (59). pp. 60–62.

2. Novik A.A., Ionova T.I., Kajnd P. Konceptcija issledovaniya kachestva zhizni v medicine. SPb.: JeLBI; 1999. pp. 139–150.

3. Gass JMD. Stereoscopic atlas of macular diseases. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1997.

4. Kosmidis P. Quality of life as a new end point // Chest. 1996. no. 109 (Suppl. 5). pp. 110S–2S.

5. Lindsey PS., Michels RG., Lunkenbach M., Green WR. Ultrastructure of epiretinal membrane causing retinal starfold. Ophthalmology 1983; 90: 578.

6. Milibák T. Role of the vitreous body in vitreoretinal diseases // Orv Hetil. 2003. no. 144(2). pp. 51–57.

7. Sandali O., Basli E., Borderie V., Laroche L., Monin C. Recurrence of an idiopathic vasocentric epiretinal membrane: clinical and surgical particularities // J. Fr. Ophthalmol. 2012. no. 35. pp. 481–485.

8. Vezendi L., Facskó A., Zajác M., Berta A. New indications for and techniques in vitreoretinal surgery // Acta Chir Hung. 1997. no. 36(1–4). pp. 381–382.

9. Whitehouse R. Measure of outcome in current clinical trials of eyecare. NIH, 2001.

10. Yelin E. Measuring Functional Capacity of Persons with Disabilities in Light of Emerging Demands in the Workplace. NAP, 1999.

11. Ivanova E.V., Kachalina G.F., Kasmynina T.A., Kuranova O.I. Sovremennoe predstavlenie o patogeneze proliferativnoj vitreoretinopatii [The modern concept of the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy] // Prakticheskaja medicina [Practical medicine]. 2012. no. 2 (59). pp. 60–62

12. Novik A.A., Ionova T.I., Kajnd P. Konceptcija issledovaniya kachestva zhizni v medicine [The concept of quality of life assessment in medicine]. Saint Petersburg: JeLBI, 1999. pp. 139–150.

Рецензенты:

Быков И.М., д.м.н., профессор, декан стоматологического факультета, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар;

Туманова А.Л., д.м.н., профессор кафедры «Физиология», Сочинский институт (филиал), ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Сочи.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

УДК 616.5-002

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**Мельников В.Л., Рыбалкин С.Б., Митрофанова Н.Н., Агейкин А.В.***ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: meidpgumi@yandex.ru*

Представлен обзор литературы по проблеме возникновения и развития atopического дерматита. Приведены факты, констатирующие, что в настоящее время аллергические заболевания являются актуальной проблемой мировой и национальной медицины и аллергия стала «болезнью цивилизации», так как в экономически развитых странах распространённость аллергических заболеваний, особенно среди молодого населения, значительно выше. Рассмотрены особенности патогенеза atopического дерматита, представлены факторы, оказывающие провоцирующее влияние на возникновение и развитие кожного процесса у лиц с генетической предрасположенностью, среди которых наибольшее значение имеют пищевые продукты, ингаляционные аллергены, наружные раздражители физического характера, животного и растительного происхождения, стрессовые факторы, метеовоздействие, инсоляция. Приведены сведения, подтверждающие, что atopический дерматит – важная медико-социальная проблема, его распространённость неуклонно увеличивается во всех странах мира. Описаны существенные изменения в патоморфозе atopического дерматита, который проявляется очень ранней манифестацией, увеличением частоты тяжелого течения, расширением площади тяжелого течения, повышением доли осложнённых форм болезни и существенным влиянием болезни на экономический семейный статус.

Ключевые слова: аллергические болезни, atopический дерматит, аллергены, клинические проявления**SOME CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE FLOW OF ATOPIC DERMATITIS ON THE TERRITORY OF THE PENZA REGION****Melnikov V.L., Rybalkin S.B., Mitrofanova N.N., Ageykin A.V.***FSAEI HPE «Penza state University», Penza, e-mail: meidpgumi@yandex.ru*

Provides an overview of the literature on the emergence and development of atopic dermatitis. Were given the facts, it is stated that at present the allergic diseases are pressing issues of global and national medicine, and allergy became a «disease of civilization», as in developed countries the prevalence of allergic diseases, especially among the younger population is much higher. Were considered the features of the pathogenesis of atopic dermatitis, presented factors that have an impact on provoking the emergence and development of the skin process in individuals with a genetic predisposition, among which the most important are food, inhaled allergens, external stimuli of a physical nature, animal and vegetable origin, stress factors, the impact of weather, insolation. Were given the data showing that atopic dermatitis – an important medical and social problem, its prevalence has been steadily increasing in all countries of the world, significant changes are described in pathomorphism atopic dermatitis, which is manifested very early onset, increased frequency of heavy flow, expansion of the area of heavy flow, increasing the share of complicated forms of the disease and the significant influence of disease on the economic status of the family.

Keywords: allergic disease, atopic dermatitis, allergens, the clinical manifestations

Удельный вес аллергических состояний в структуре общей заболеваемости составляет от 10 до 30% населения, проживающего в европейских странах. В течение последнего десятилетия продолжается устойчивый рост частоты аллергических заболеваний [1, 11, 14].

Аллергия стала «болезнью цивилизации», так как в экономически развитых странах и крупных городах распространённость аллергических заболеваний, особенно, среди молодого населения, значительно выше [3, 4, 6].

Загрязнение окружающей среды, использование красителей, стабилизаторов, добавок в пищевой промышленности, средств бытовой химии, потребление лекарственных препаратов – это далеко не полный перечень факторов, воздействующих на организм человека [5, 17, 18].

Атопический дерматит (АД) представляет собой аллергическое заболевание кожи с наследственной предрасположенностью [5, 19], в основе которого лежат иммунные механизмы формирования, клинически характеризующиеся зудом, возрастной морфологией высыпаний, локализацией и склонностью к рецидивирующему течению [8, 15, 16, 20].

Среди экзогенных факторов, оказывающих провоцирующее влияние на возникновение и развитие кожного процесса у лиц с генетической предрасположенностью, наибольшее значение имеют пищевые продукты, ингаляционные аллергены, наружные раздражители физического характера, животного и растительного происхождения, стрессовые факторы, метеовоздействие, инсоляция.

Пусковым механизмом развития atopического дерматита с большой вероят-

ностью является пищевая аллергия, которая проявляется уже в раннем детстве. Пищевые белки как растительного, так и животного происхождения чужеродны для иммунной системы человека. Поступающие с пищей белки расщепляются в желудочно-кишечном тракте человека до полипептидов и аминокислот. Полипептиды частично сохраняют иммуногенность и способны стимулировать иммунную систему. Именно они и являются триггерами аллергии в детском возрасте. В ряде случаев пищевая аллергия проявляется редкими эпизодами высыпаний на коже. У многих детей этот процесс разрешается без вмешательства извне; лишь у части маленьких пациентов процесс становится хроническим [5, 10].

В патогенезе атопического дерматита ведущая роль отводится функциональному иммунодефициту, проявляющемуся снижением супрессорной и киллерной активности Т-системы иммунитета, дисбалансом продукции сывороточных иммуноглобулинов, приводящим к стимуляции В-лимфоцитов с гиперпродукцией IgE и снижению IgA и IgG. У больных также выражено снижение функциональной активности лимфоцитов (способности к клеточной адгезии, бласттрансформации), угнетение хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов, повышен уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), снижена активность комплемента, нарушена выработка цитокинов, усугубляющая общий иммунодефицит. Функциональные расстройства центральной и вегетативной нервной системы проявляются нарушением психоэмоционального состояния (тревожно-депрессивные тенденции, «акцентуированные» черты характера), корковой нейродинамики с превалированием симпатоадреналовой направленности исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности кардиоваскулярной системы, изменением функционального состояния бетаадренорецепторов лимфоцитов. Характерны дисфункции желудочно-кишечного тракта – ферментная недостаточность, дисбактериоз, дискинезия, синдром мальабсорбции и нарушения калликреин-кининовой системы с активацией кининогенеза, приводящего к увеличению проницаемости сосудов кожи, воздействию кининов на процессы свертывания крови и фибринолиза на нервнорецепторный аппарат [2].

У пациентов с атопическим дерматитом в анамнезе прослеживается непереносимость многих пищевых продуктов, экссудативный диатез в грудном возрасте,

отмечаются различные изменения кожных покровов (сухость и шелушение, фолликулярный кератоз – «шершавость» кожи в области плеч, бедер, трещины, экзема сосков груди), слизистых оболочек (атопический хейлит, сухие трещины в уголках рта). У детей дошкольного и школьного возраста наблюдается мучительный зуд с высыпаниями в области разгибательных поверхностей кожных покровов узелкового или пузырькового характера, экзематозные высыпания в области пальцев кистей и стоп [9].

В последние годы атопический дерматит привлекает пристальное внимание не только аллергологов и педиатров, но и других специалистов во всем мире [7].

Эпидемиология атопического дерматита в мире, и в особенности в России, изучена недостаточно. Достоверным фактором риска заболевания является неблагоприятная экологическая обстановка, как окружающей среды, так и внутри помещений. В последнее время значительный интерес представляют данные о зависимости между экологическими условиями проживания, распространенностью и качеством жизни больных с атопическим дерматитом. В течение последних лет выявляется отчетливая тенденция роста заболеваемости атопическим дерматитом, особенно в урбанизированных странах. В структуре хронических дерматозов АД занимает одну из лидирующих позиций. Согласно международным данным от 15–32% детей и от 2–7% взрослого населения всего мира страдает атопическим дерматитом. Его доля в структуре аллергических заболеваний составляет 50–76%, а в структуре заболеваемости хроническими дерматозами – от 20 до 66%. Ретроспективный анализ результатов широкомасштабных эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах мира в 2013 году, позволил констатировать рост распространенности АД за последние десятилетия. В европейских странах атопическим дерматитом в какой-либо промежуток жизни страдают 10–20% людей. В России распространенность аллергических заболеваний колеблется от 15 до 35% и выше. Среди наиболее распространенных аллергических реакций и заболеваний важное место занимает атопический дерматит. Согласно данным официальной статистики в России атопический дерматит диагностирован у 1290 человек на 100 тысяч обследованного населения. Почти у 90% больных атопический дерматит возникает на первом году жизни. Распространенность атопического дерматита и атопии возрастает. Несмотря

на то, что эффективность лечения атопического дерматита повышается с каждым десятилетием, более чем у 50% больных в дальнейшем возникают какие-либо признаки атопического дерматита или экземы [1, 5, 13].

Высокий уровень заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте, зачастую непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса, тенденция к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм заболевания и снижение приверженности пациентов к лечению придают вопросам причинных факторов развития заболевания и его осложненных форм особую актуальность [13].

Атопический дерматит – важная медико-социальная проблема, его распространенность неуклонно увеличивается во всех странах мира, существенно изменился патоморфоз атопического дерматита, который проявляется очень ранней манифестацией, увеличением частоты тяжелого течения, расширением площади тяжелого течения, повышением доли осложненных форм болезни и существенным влиянием болезни на экономический семейный статус [7, 12].

Список литературы

1. Атопический дерматит: рекомендации для практикующих врачей / под общ. ред. Р.М. Хаитова и А.А. Кубановой. – М., 2003.
2. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни: учебник для студентов медицинских вузов. – М.: Шико, 2006. – 213 с.
3. Мельников В.Л., Рыбалкин С.Б., Митрофанова Н.Н., Агейкин А.В. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты течения атопического дерматита на территории Пензенской области // *Фундаментальные исследования*. – М.: Издательский дом «Академия естествознания» 2014. – № 10 Часть 5. – С. 936–940.
4. Мовчан К.Н., Оболенская Т.И., Морозов Ю.М. Эпидемиологические особенности течения аллергических заболеваний у пациентов с сопутствующей патологией // *Теоретические основы эпидемиологии. Современные эпидемиологические и профилактические аспекты инфекционных и массовых неинфекционных заболеваний: сборник научных трудов по материалам Всероссийской научной конференции 17–18 апреля 2008 г.*: Часть 2; Министерство обр. и науки РФ. – СПб., 2008. – С. 743–744.
5. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.Р. Аллергические заболевания. – М., 1999. – С. 470.
6. Селезнева Е.П., Песков А.Б., Маевский Е.И., Учитель М.Л., Хохлов М.П. Диагностика и коррекция метеочувствительности у больных бронхиальной астмой // *Известия вузов, Поволжский регион. Медицинские науки*. – Пенза, 2010. – № 3. – С. 91–100.
7. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей // *Лечащий врач* <http://www.lvrach.ru/2014/06/15435980>.
8. Смирнова Г.И. Современная концепция лечения атопического дерматита. – М.: Прима-Центр, 2006. – 132.
9. Скепьян Н.А. Аллергические болезни: дифференциальный диагноз, лечение. – Минск: Беларусь, 2000. – 286 с.: ил.
10. Скрипкин Ю.К., Федоров С.М., Адо В.А., Селиский Г.Д., Кубанова А.А., Кулагин В.И. Атопический синдром // *Вестник дерматологии*. – 1995. – С. 17–19.
11. Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 176–183.
12. Филатова Т.А., Ревякина В.А., Кондюрина Е.Г. Параллели в лечении атопического дерматита у детей. Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 109–112.
13. Хаертдинова Л.А., Абдрашитова Э.Р. Особенности терапии атопического дерматита у детей, осложненного вторичной инфекцией // *Молодежный инновационный вестник. Материалы международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков*. – Воронеж: Научная книга, 2014. – Т. III, № 1. – С. 45–46.
14. Guidelines of care for atopic dermatitis. American Academy of Dermatology. – Medical Specialty Society, 2004.
15. Hanifin J.M., Lobitz W.C. Newer concepts of atopic dermatitis // *Arch Dermatol*. – 1977. – № 113. – P. 663–670.
16. Harskamp C.T., Armstrong A.W. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies // *Semin Cutan Med Surg*. – 2013. – № 32 (3). – P. 132–139.
17. Holgate S., Buhl R., Bousquet J., Smith N., Panahloo Z., Jimenez P. the use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: a clinical experience update // *RespMed*. – 2009 aug. – № 103(8). – P. 1098–1113.
18. Humbert M., Beasley R., Ayres J., Slavin R., Hebert J., Bousquet J. et al. benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment) // *InnoVatE. allergy*. – 2005 Mar. – № 60(3). – P. 309–316.
19. Incorvaia C., Pravettoni C., Mauro M., Yacoub M.R., Tarantini F., Riario-Sforza G. Effectiveness of omalizumab in a patient with severe asthma and atopic dermatitis // *Monaldi arch Chest Dis*. – 2008 Jun. – № 69 (2). – P. 78–80.
20. Rahman S., Collins M., Williams C. M., Ma H. L. The pathology and immunology of atopic dermatitis // *Inflamm Allergy Drug Targets*. – 2011. – № 10 (6). – P. 486–496.

References

1. Atopic dermatitis: Recommendations for practitioners / ed. Ed. R.M. Haitova and A.A. Kubanova. – М., 2003.
2. Ivanov O.L. Skin and venereal disease: a textbook for medical students M.: Chicot, 2006. 213 p.
3. Melnikov C.L., Rybalkin B.C., Mitrofanov N.N., Ageikin A. Some clinical and epidemiological aspects of the flow of atopic dermatitis on the territory of the Penza region // *Scientific journal of Fundamental research no. 10, 2014 Part 5*. M.: Publishing house «Academy of science» 2014. pp. 936–940.
4. Movchan K.N., Obolensky T.I., Morozov Y.M. Epidemiological features of the course allergic diseases in patients with concomitant diseases // *Theoretical Foundations of epidemiology. Current epidemiological and preventive aspects of infectious and mass noninfectious diseases: Proceedings of the Materials of the Scientific Conference April 17–18, 2008.*: Part 2; Ministry arr. and Science. St. Petersburg.2008. pp. 743–744.
5. Pytsky V.I., Hadrian N.V., A.R. Artomasova Allergic diseases. M., 1999, pp. 470.
6. Seleznev E.P., Sands A.B., Majewski E.I., Teacher M.L., M.P. Khokhlov Diagnosis and correction meteosensitivity in patients with bronchial asthma / *Proceedings of the universities, the Volga region. Medical sciences no. 3, Penza, 2010*, pp. 91–100.
7. Smirnov G.I. Atopic dermatitis in infants // *Magazine The attending physician* <http://www.lvrach.ru/2014/06/15435980>.
8. Smirnova GI The modern concept of treatment of atopic dermatitis. M.: Prima Center, 2006. 132.

9. Skepyan N.A. Allergic disease: differential diagnosis, treatment. Minsk Belarus, 2000. 286 p. : ill.
10. Skripkin J.K., Fedorov S.M., Ado V.A., Tarasova G.D., Kubanova A.A. Kulagin V.I. Atopic syndrome // *Journal of Dermatology* 1995; pp. 17–19.
11. Fedenko E.S. Atopic dermatitis: the justification of a phased approach to therapy *Consilium medicum*. 2001, Volume 3, no. 4, pp. 176–183.
12. Filatova T.A., Revyakina V.A., Kondyurin E.G. Parlazin in the treatment of atopic dermatitis in children. *Current Pediatrics*. 2005, Vol. 4, no. 2, pp. 109–112.
13. Haertdinova L.A., Abdrashitova E.R. Features therapy of atopic dermatitis in children, complicated by secondary infection // *Youth Innovation Gazette* Vol. III, no. 1. Proceedings of the international scientific-practical conference of young scientists and physicians. Scientific book, Voronezh, 2014. pp. 45–46.
14. Guidelines of care for atopic dermatitis. American Academy of Dermatology. – Medical Specialty Society, 2004.
15. Hanifin J.M., Lobitz W.C. Newer concepts of atopic dermatitis // *Arch Dermatol*. 1977; 113: 663–670.
16. Harskamp C.T., Armstrong A.W. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies // *Semin Cutan Med Surg*. 2013; 32 (3): 132–139.
17. Holgate S., Buhl R., Bousquet J., Smith N., Panahloo Z., Jimenez P. the use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: a clinical experience update. *RespMed* 2009 aug; 103 (8): 1098-1113.
18. Humbert M., Beasley R., Ayres J., Slavin R., Hebert J., Bousquet J. et al. benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): InnoVatE. allergy 2005 Mar; 60 (3): 309–316.
19. Incorvaia C., Pravettoni C., Mauro M., Yacoub M.R., Tarantini F., Riario-Sforza G. Effectiveness of omalizumab in a patient with severe asthma and atopic dermatitis. *Monaldi arch Chest Dis* 2008 Jun; 69 (2): 78–80.
20. Rahman S., Collins M., Williams CM, Ma HL The pathology and immunology of atopic dermatitis // *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011; 10 (6): 486–496.

Рецензенты:

Рахматуллов Ф.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Внутренние болезни», Пензенский государственный университет, г. Пенза;

Микуляк Н.И., д.м.н., зав. кафедрой «Физиология человека», Пензенский государственный университет, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ФТИЗИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Мордовкина М.А., Юдин С.А.

*ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru*

Течение туберкулезного процесса сопровождается определенными нервно-психическими нарушениями. Значительное место в психологической картине при туберкулезе занимают ипохондрические нарушения. Нарушения межличностного взаимодействия сопровождаются шизоидностью в мышлении и суждениях, причем нарушения психического статуса свойственны как впервые выявленным больным, так и больным с хроническим течением туберкулезного процесса. Во фтизиатрии необходимость психологического сопровождения лечебного процесса становится все более актуальной, однако оказывается психотерапевтическая помощь фтизиатрическим пациентам явно в недостаточном объеме. Проведенное исследование показало, что пациенты с хроническим туберкулезом легких используют более конструктивные стратегии поведения, нежели впервые выявленные больные, которые склонны прибегать к реакциям неадаптивного характера. Разработанная коррекционная программа по работе с пациентами, испытывающими трудности социальной адаптации, позволила повысить их адаптивные возможности, у пациентов проявились положительные изменения в поведении и готовность к сотрудничеству при борьбе с заболеванием, что подтвердили медицинские работники.

Ключевые слова: туберкулез, психотерапевтическая помощь

PSYCHOLOGICAL SUPPORT OF TUBERCULOSIS PATIENTS

Mordovkina M.A., Yudin S.A.

*Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru*

The tuberculous process is accompanied by certain neuro-psychiatric disorders. A significant place in the psychological picture of tuberculosis occupy hypochondriacal disorders. Violations of interpersonal interactions are accompanied by schizoid thinking and judgment, and impaired mental status characterized as newly diagnosed patients and with chronic tuberculosis. In the need of psychological support TB treatment process is becoming increasingly important, but it turns out psychotherapeutic help TB patients clearly been insufficient. The study showed that patients with chronic pulmonary tuberculosis using more constructive behavior strategies, rather than newly diagnosed patients who are prone to resort to non-adaptive reactions of nature. Correctional program designed to work with patients experiencing difficulties of social adaptation, would increase their adaptive capacity, patients revealed positive changes in behavior and willingness to cooperate in the fight against the disease, which was confirmed by medical professionals.

Keywords: tuberculosis, psychotherapeutic assistance

В настоящее время туберкулез является одним из самых распространенных социально обусловленных заболеваний в мире и как тяжелое соматическое заболевание сопровождается определенными нервно-психическими нарушениями. Значительное место в психологической картине при туберкулезе занимают ипохондрические нарушения. Нарушение межличностного взаимодействия, обусловленное тенденцией к отчужденности, изоляции, сопровождается шизоидностью в мышлении и суждениях. Выявленные нарушения психологического статуса свойственны как впервые выявленным больным, так и длительно болеющим, и мужчинам, и женщинам [2, 9].

Такие характерологические особенности затрудняют контакты больных в сфере общения, приводят к нарушениям адаптивной системы психики, изначально нестабильной. Среди факторов, управляющих некомплаентным поведением больных туберкулезом лёгких пациентов, важную роль играют вос-

приятия и представления пациентов о причинах и значениях болезни, их убеждения, мотивации и отношение к терапии, иногда связанные с прежним негативным опытом лечения, страхами неблагоприятного исхода и, конечно, стигматизации [3].

Большую практическую значимость для современной фтизиатрии на настоящий момент приобретает разработка биопсихосоциальной модели заболевания, что предполагает глубокое изучение психологической и социальной составляющих заболевания как существенных факторов оптимизации терапии, повышения эффективности проводимых реабилитационных мероприятий [1, 7].

Целесообразность оказания психотерапевтической помощи пациентам соматического профиля в настоящее время не вызывает сомнений [6, 8]. Во фтизиатрии необходимость психологического сопровождения лечебного процесса весьма актуальна. Однако, несмотря на несомненную востребованность психологической помощи

для больных туберкулёзом лёгких, она оказывается явно в недостаточном объеме [4, 5].

Цель исследования. Выявление копинг-стратегий, защитных механизмов личности и типов отношения к болезни пациентов с туберкулёзом лёгких для разработки программы психологической помощи данной группе лиц.

Материалы и методы исследования

Объектом эмпирического исследования стали 145 человек (83 женщины и 62 мужчины) в возрасте 25–55 лет. Контрольная группа – лица, не имеющие соматических заболеваний на момент исследования ($n = 81$), экспериментальные группы – впервые выявленные больные туберкулёзом лёгких ($n = 37$), больные с хроническим туберкулёзом лёгких ($n = 27$). В работе были использованы следующие методики: опросник способов совладания Р. Лазаруса и С. Фолкман «Ways of Coping Questionnaire» (WCQ); методика диагностики доминирующей стратегии психологической защиты в общении В.В. Бойко; методика диагностики типа отношения к болезни (ТОБОЛ).

Статистическую обработку результатов обследований проводили с помощью программы «MS Excel» и компьютерного программного обеспечения статистического анализа данных «SPSS». Использовались общепринятые методы параметрической статистики, проводилась проверка выборочной совокупности ($n = 145$) на нормальность по критерию Колмогорова – Смирнова, непараметрический критерий сравнения данных – критерий Манна – Уитни и корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе обработки полученных данных с помощью методики (ТОБОЛ) проверена выборочная совокупности ($n = 145$) на нормальность по критерию Колмогорова – Смирнова, которая выявлена не была. На втором этапе исследовались различия между группами испытуемых и их значимость (вероятность статистической ошибки по отношению к генеральной совокупности). Так как выборочная совокупность не соответствует закону нормальности, то для дальнейшего анализа был использован непараметрический критерий сравнения данных – критерий Манна – Уитни.

При сравнении контрольной группы (№ 1 – здоровые лица), и экспериментальной группы № 2 – больные с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, на среднем уровне значимости $p < 0,05$ в группе № 2 была обнаружена большая выраженность таких копинг-стратегий, как конфронтация, дистанцирование, поиск социальной поддержки, стратегия бегства-избегания.

Кроме того, диагностика доминирующей стратегии в общении выявила высокие баллы по шкале избегания: в 58% случаев первично выявленные больные склонны уходить от конкретного решения проблемы, не-

жели достигать соглашения с партнером миролюбиво и дипломатией (13%) или же дать достойный отпор обидчику (29% случаев).

В целом это создает «правильную» картину реагирования для данной группы лиц, которые только что столкнулись с серьёзным диагнозом слабоизлечимого заболевания. В данном случае наиболее выраженными у первично выявленных больных являются сенситивный, неврастенический, тревожный, анозогнозический, эргопатический, эгоцентрический и дисфорический типы отношения к болезни. Следует отметить, что какого-либо «чистого» типа отношения к болезни выявлено не было, как правило, наблюдалось преобладание двух и даже более типов одновременно, что говорит о диффузности, малой сформированности конкретно-отношения к болезни и лечению.

При сравнении контрольной (№ 1 – здоровые лица), и экспериментальной групп (№ 3 – хронически больные туберкулёзом лёгких), на среднем уровне значимости $p < 0,05$ в группе № 3 наибольшие отличия были обнаружены в типах отношения к болезни, а также стратегиях общения. Так, наиболее выраженными являются анозогнозический, неврастенический, меланхолический, эгоцентрический и дисфорический типы реагирования на болезнь при относительно низком миролюбии, а также не столь выраженными, нежели у здоровых респондентов, копингами принятия ответственности и положительной переоценки. Кроме того, менее выраженными по сравнению с нормой являются тревожный, ипохондрический, апатический и паранойяльный типы отношения к болезни.

Это говорит о том, что лица с хроническим туберкулёзом лёгких склонны проявлять эмоциональные реакции неопозитивного характера (дисфория), прибегать к агрессивной стратегии общения. Обычно лечащие врачи и младший медицинский персонал относят таких пациентов к разряду «сложных», не только потому, что хроническое заболевание обычно полирезистентно к медикаментозному лечению, но также по причине их высокой эмоциональной лабильности, агрессивным вспышкам по незначительному поводу, склонности нарушать режим. Возможно, это является своего рода компенсацией потерянных в связи с болезнью ценностей за счет требования повышенного внимания к своей личности.

Сравнение двух экспериментальных групп, № 2 – впервые выявленные больные туберкулёзом лёгких и № 3 – лица с хроническим туберкулёзом, на среднем уровне значимости $p < 0,05$ выявило в группе № 2 выраженное функционирование тех же

копинг-стратегий, которые обозначились при сравнении с группой № 1 (здоровые лица) – конфронтации, дистанцирования, бегства и поиска социальной поддержки; доминирующая стратегия избегания в общении среди первично выявленных больных также сохранила свои позиции. Кроме того, впервые выявленные больные туберкулезом отличаются от пациентов-хроников высокими шкалами сенситивного, эргопатического и тревожного типов отношения к болезни. Следует отметить, что, как и в случае сопоставления с нормой, «чистого» типа не наблюдается, имеют место смешанное, изменяющееся во времени и зависимое от конкретной ситуации отношение к болезни.

Интересно то, что при хронификации заболевания шкалы эргопатии и сенситивности резко снижаются. Возможно, это связано с тем, что именно в данных сферах – общение и работа – больной социально опасным заболеванием человек становится наиболее уязвимым. Единственным источником компенсации «отнятых» болезнью ценностей становится требование повышенного внимания к своей личности, что значительно осложняет отношения с медицинским персоналом. Таким образом, создается порочный круг, когда различные позиции врача и пациента приводят к некомплаентности последнего, которая в свою очередь влечет еще более тяжкие медицинские последствия для больного, закономерно отражающиеся в его личности.

Третьим этапом обработки данных стал корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона. В соответствии с тем, что на предыдущем этапе обработки данных в экспериментальных группах (№ 2 и 3) были выявлены с наибольшей выраженностью такие копинг-стратегии, как конфронтация, дистанцирование, поиск социальной поддержки, бегство-избегание, а также тревожный, неврастенический, меланхолический, дисфорический, эргопатический и сенситивный типы отношения к болезни, то именно они и представляют особый интерес при анализе корреляций.

Дисфорический тип отношения к болезни имеет прямую корреляционную связь с агрессивной стратегией общения ($U = 0,810$ при $p < 0,01$) и обратную – со стратегией поиска социальной поддержки ($U = -0,530$ при $p < 0,05$), это означает, что в периоды мрачно-озлобленного настроения пациенты пренебрегают социальным окружением, склонны к агрессивным вспышкам и обвинениям окружающих в собственном болезненном состоянии.

Неврастенический тип отношения к болезни обратен взаимосвязан с копингом принятия ответственности ($U = -0,568$ при $p < 0,05$), имеет прямые корреляции со стра-

тегией избегания ($U = 0,477$ при $p < 0,05$) и поиском социальной поддержки ($U = 0,609$ при $p < 0,05$). Такие взаимосвязи свидетельствуют о том, что соматически и психически ослабленные пациенты не признают своей роли в решении проблемы, не считают себя способными к самопомощи и склонны перекладывать ответственность на кого-либо из своего ближайшего окружения.

Тревожный тип отношения к болезни, согласно корреляционному анализу, имеет прямую связь с поиском социальной поддержки ($U = 0,698$ при $p < 0,05$) и обратную – со стратегией принятия ответственности ($U = -0,711$ при $p < 0,05$). Это может говорить о следующем: чем выше уровень беспокойства за свое будущее, связанного со спецификой заболевания и его лечения, тем более такой пациент склонен обращаться за помощью к социальному окружению, искать содействия и поддержки от членов семьи, а также других пациентов с подобным диагнозом.

Среди впервые выявленных больных, как известно, высокие баллы были получены по шкале эргопатического типа отношения к болезни. Как показал корреляционный анализ, такой тип отношения имеет прямые взаимосвязи с копингами поиска социальной поддержки ($U = 0,357$ при $p < 0,05$), бегства ($U = 0,420$ при $p < 0,05$) и стратегией избегания ($U = 0,534$ при $p < 0,05$). Это означает, что чем сильнее пациент стремится «уйти» от болезни в работу, тем больше он желает найти эмоционального комфорта в окружении других людей, избежать столкновения с болезнью «лицом к лицу».

Сенситивный тип отношения к болезни, также обнаруженный среди впервые выявленных больных, прямо коррелирует с копингами дистанцирования ($U = 0,586$ при $p < 0,05$), поиска социальной поддержки ($U = 0,887$ при $p < 0,01$) и имеет обратную корреляцию с агрессивной стратегией общения ($U = -0,395$ при $p < 0,01$). Это свидетельствует о высокой чувствительности пациентов к мнению социума, закономерно связанной с желанием как можно больше узнать то, что думают окружающие насчет его болезни, каких успехов в лечении добились другие пациенты с подобными диагнозами; пациенты этого типа менее всего склонны вести себя агрессивно.

Из полученных корреляционных связей следует, что, воздействуя на привычные для пациента копинги (дистанцирование, бегство-избегание), заменяя их более адаптивными стратегиями (поиск социальной поддержки, принятие ответственности), можно позитивно изменить его отношение к болезни, к перспективам ее лечения, предупредить явления некомплаенса, а значит – добиться большей эффективности в борьбе за выздоровление.

Заключение

При математической обработке полученных данных на уровне значимости $p < 0,05$ доказано, что пациенты с хроническим туберкулёзом лёгких используют более конструктивные стратегии поведения, нежели первично выявленные больные, которые склонны прибегать к реакциям неадаптивного характера.

По результатам проведенного исследования разработана коррекционная программа работы с больными туберкулёзом лёгких, испытывающими трудности социальной адаптации; она состоит из 6 блоков:

1 блок – информационный, объяснение пациентам патогенетических механизмов, перспектив лечения, способов профилактики заболевания.

2 блок – определение трудностей, с которыми пациенты столкнулись при установлении диагноза, их отношения к болезни, работа на снятие тревоги.

3 блок направлен на формирование групповой сплоченности, обучение эффективному взаимодействию в коллективе, обучение навыкам эмпатии.

4 блок – работа с агрессией, обучение навыкам саморегуляции и конструктивного поведения в ситуациях конфликта; развитие умения адекватно выражать негативные эмоции.

5 блок направлен на самопринятие, умение делать выбор и принимать ответственность; определение возможностей личностного развития.

6 блок включает подведение итогов работы, диагностику изменений, возможных по завершении групповых коррекционных занятий.

Ретестирование показало, что практически все больные туберкулёзом лёгких, участвующие в коррекционно-развивающей работе, повысили свои адаптивные возможности: в первую очередь это проявилось усилением выраженности использования проблемно-фокусированных копинг-поведенческих стратегий по сравнению с эмоционально-фокусированными копингами. Важным результатом является то, что медицинский персонал, работающий с больными туберкулёзом лёгких, отметил положительные изменения в поведении пациентов, их готовности к проявлению доброжелательности и самое важное – готовности к сотрудничеству при борьбе с заболеванием, т.е. повышение комплаентности.

Список литературы

1. Баранова Г.В., Золотова Н.В., Столбун Ю.В. Структура личностных черт у больных туберкулёзом лёгких [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2012. – № 3 (14). – URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 25.10.2013)
2. Валиев Р. Ш. Лечение больных туберкулёзом лёгких с учетом особенностей их личности и отношения к болезни // Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких – 1999. – № 2. – С. 27–31.

3. Вассерман Л.И., Абабков В.А., Трифонова Е.А. Соплавание со стрессом: теория и психодиагностика. – СПб.: Речь, 2010. – 192 с.

4. Деларю В.В., Юдин С.А., Борзенко А.С. Комплаентность больных туберкулёзом лиц (по данным компаративного анализа) [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2013. – № 4 (21). – URL: <http://mpgj.ru> (дата обращения: 23.10.2013).

5. Деларю В.В., Юдин С.А., Борзенко А.С. Оказание психологической/психотерапевтической помощи больным туберкулёзом людям (по данным социологического исследования) [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2013. – № 1 (18). – URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 23.10.2013).

6. Клиническая психотерапия в общей врачебной практике / под ред. Н.Г. Незнанова, Б.Д. Карвасарского. – СПб.: Питер, 2008.

7. Кондратьев Г.В., Юдин С.А., Вершинин Е.Г., Хвастунова Е.П., Сидорова Л.А., Вешнева С.А. Биопсихосоциальный подход в медицине: теория и практика реализации // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 9. – С. 14–16.

8. Нечипоренко В.В., Королев С.А. Пограничные психические расстройства в современном обществе: обзор литературы // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2008. – № 4. – С. 11–15.

9. Стрельцов В.А., Баранова Г.В., Столбун Ю.В. Необходимость оценки психологического статуса больных туберкулёзом легких / IX Съезд фтизиатров России // Туберкулёз и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 176–177.

References

1. Baranova G.V., Zolotova N.V., Stolbun Y.V. The structure of personality traits in patients with pulmonary tuberculosis [electronic resource] // Medical psychology in Russia: the electron. scientific. Zh. 2012. no. 3 (14). URL: <http://medpsy.ru> (date accessed: 25/10/2013).

2. Valiev R.S. Treatment of patients with pulmonary tuberculosis with the characteristics of their personality and attitude to the disease // Actual Problems of Tuberculosis and Lung Disease 1999. no. 2. pp. 27–31.

3. Wasserman L.I., Ababkov V.A., Trifonova E.A. Coping: theory and psychological testing. SPb.: Speech, 2010. 192 p.

4. Delarue V.V., Yudin S.A., Borzenko A.S. Compliance was suffering from tuberculosis persons (according to the comparative analysis) [electronic resource] // Medical psychology in Russia: the electron. scientific. Zh. 2013. no. 4 (21). URL: <http://mpgj.ru> (date accessed: 10/23/2013).

5. Delarue V.V., Yudin S.A., Borzenko A.S. Provision of psychological / psychotherapeutic care of patients with tuberculosis people (according to the survey) [electronic resource] // Medical psychology in Russia: the electron. scientific. Zh. 2013. no. 1 (18). URL: <http://medpsy.ru> (date accessed: 23/10/2013).

6. Clinical psychotherapy in general practice / ed. N.G. Neznanova, B.D. Karvasarsky. SPb.: Peeter, 2008.

7. Kondratiev G.V., Yudin S.A., Verшинin E.G., Khvastunova E.P., Sidorova L.A., Veshneva S.A. Biopsychosocial approach in medicine: the theory and practice of realization // The successes of modern science. 2014. no. 9. pp. 14–16.

8. Nechyporenko V.V., Korolev S.A. Borderline mental disorders in modern society: a literature review // Review of Psychiatry and Medical Psychology V.M. Bechtereve. 2008. no. 4. pp. 11–15.

9. Strelcov V.A., Baranova G.V., Stolbun Y.V. The need to assess the psychological status of patients with pulmonary tuberculosis / IX Congress of phthisiatrists in Russian. // Tuberculosis and Lung Disease. 2011. no. 5. pp. 176–177.

Рецензенты:

Борзенко А.С., д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Волгоград;

Волчанский М.Е., д.соц.н., профессор, декан факультета социальной работы и клинической психологии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

УДК 616.711-085.825.1-053.6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ ПОДРОСТКОВ 16–17 ЛЕТ С НАРУШЕНИЯМИ ОСАНКИ ПО ДАННЫМ СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Нежкина Н.Н., Кирпичев И.В., Чистякова Ю.В., Исаева О.В.

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Иваново, e-mail: isol.iv@mail.ru

Изучены стабилметрические показатели у подростков 16–17 лет с нарушениями осанки в динамике занятий по оздоровительным программам физического воспитания. Учитывая плоскости отклонения позвоночника (сагиттальную и фронтальную), оздоровительные программы состояли из нескольких этапов и имели свои особенности. В ходе занятий по оздоровительным программам у подростков с нарушениями осанки в обеих плоскостях отмечалась положительная динамика стабилметрических показателей, выразившаяся в достоверном снижении средних значений длины и площади статокнезиограммы, а также средней скорости перемещения центра давления, что свидетельствует об улучшении показателей устойчивости вертикального положения тела в основной стойке. Кроме того, метод стабилметрии может быть рекомендован к использованию в качестве объективного метода в оценке эффективности программ оздоровления пациентов с нарушениями осанки.

Ключевые слова: подростки 16–17 лет, нарушения осанки, стабилметрия, оздоровительные программы

EFFECTIVENESS OF HEALTH PROGRAMS FOR TEENS 16–17 YEARS INCORRECT POSTURE ACCORDING STABILOMETRY

Nezhkina N.N., Kirpichev I.V., Chistyakova Y.V., Isaeva O.V.

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, e-mail: isol.iv@mail.ru

Stabilometric indicators studied in adolescents 16–17 years with impaired posture in the dynamics of employment on wellness programs of physical education. Given the plane deviation of the spine (sagittal and frontal), wellness programs consist of several stages and had its own peculiarities. During the sessions on wellness programs in adolescents with Naru-sheniyami posture in both planes positive dynamics stabilometric show-teley, expressed significant decrease in the mean values of length and area statokineziogrammy, as well as the average velocity of the center of pressure, which indicates an improvement of sustainability indicators vertical body position in the main rack. In addition, the method stabilometry can be recommended for use as an objective method to assess the effectiveness of the pro-gram rehabilitation of patients with disorders of posture.

Keywords: adolescents 16–17 year's old, incorrect posture, stabilometry, wellness programs

Функциональные изменения опорно-двигательного аппарата (в том числе нарушения осанки) являются наиболее распространенными отклонениями в состоянии здоровья в детской популяции [3]. Известно, что нарушения осанки часто сочетаются с недостаточным развитием таких физических качеств, как координация и равновесие. При этом вертикальная устойчивость тела – важная составляющая в формировании нормальной осанки [4; 5]. Поэтому одним из основных способов тренировки этих качеств, а также коррекции имеющихся отклонений позвоночного столба являются специальные оздоровительные физические упражнения.

В связи с этим **целью** нашего исследования явилось изучение стабилметрических показателей у подростков 16–17 лет с нарушениями осанки в динамике занятий по оздоровительным программам физического воспитания, дифференцированным в зависимости от плоскости отклонения позвоночника.

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 90 подростков (в том числе 40 юношей и 50 девушек) с нарушениями осанки

в возрасте 16–17 лет, обучающихся на 1 курсе Ивановской государственной медицинской академии. Диагноз нарушения осанки был поставлен на основании клинических данных и метода фотометрии, который проводился по собственной разработанной методике (рационализаторское предложение № 2527 от 30.01.2014). Из числа обследованных подростков 45 детей имели нарушения осанки в сагиттальной плоскости (сутулость) и 45 – во фронтальной плоскости.

Для исследования устойчивости вертикального положения тела в основной стойке у подростков с нарушениями осанки в динамике занятий по оздоровительным программам использовалась методика стабилметрии. Исследование проводилось с помощью комплекса «Биомера» (стабилметрическая платформа, подключенная к компьютеру), в Европейской традиции. Были соблюдены все требования, предъявляемые к методике исследования [Картеу Т.С. et al., 1983]. Критериями исключения являлись: патология зрения; патология слуха; острые инфекционные заболевания; заболевания вестибулярного аппарата; структурная патология опорно-двигательного аппарата.

Устойчивость вертикального положения тела в основной стойке оценивалась по трем стабилметрическим показателям: длине статокнезиограммы (L , мм); площади статокнезиограммы (S , мм²), средней скорости перемещения центра давления (V , мм/с). Исследование проводилось до и после окон-

чания цикла занятий по оздоровительным программам. Анализ полученных результатов осуществлялся с соблюдением медицинской этики. Математическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакетов прикладных программ Excel 7.0, с расчетом средних показателей.

Результаты исследований и их обсуждение

Разработанные нами оздоровительные программы для подростков 16–17 лет с нарушениями осанки состояли из трех блоков.

Информационный блок включал в себя теоретические занятия, на которых студенты получали информацию о строении опорно-двигательного аппарата, причинах и механизмах развития функциональных отклонений позвоночника, а также о способах коррекции нарушений осанки в процессе физического воспитания в вузе.

Блок динамической самодиагностики позволял студентам овладеть основными диагностическими приемами по выявлению нарушений осанки и способами оценки изменений осанки в динамике проводимых оздоровительных мероприятий.

Коррекционный блок состоял из цикла оздоровительных практических занятий по физической культуре. Наши исследования показали высокую распространенность эмоционально-вегетативных расстройств у студентов с нарушениями осанки [2]. Поэтому практические занятия проводились в форме психофизической тренировки, высокая эффективность которой в коррекции эмоционально-вегетативных нарушений была научно доказана [1]. При этом практическое занятие психофизической тренировки было адаптировано по содержанию для студентов с нарушениями осанки и состояло из трех последовательных частей.

Первая часть – динамические упражнения аэробного характера. Они улучшали функциональное состояние опорно-двигательного аппарата, восполняли дефицит двигательной активности, который является значимым фактором в формировании нарушений осанки. Из динамической части исключались бег, прыжки и подскоки, создающие дополнительную амортизационную нагрузку на позвоночный столб.

Вторая часть практического занятия была представлена статическими упражнениями, направленными на повышение тонуса всех крупных мышц туловища, а следовательно, развитие более сильного мышечного корсета. Все статические упражнения выполнялись на фитболах, что позволяло более активно включить в работу крупные мышечные группы спины, брюшного пресса, боковых сторон туловища, а следовательно, создать более благоприятные условия для укрепления мышечного корсета.

Третья часть практического занятия осуществлялась в форме сеанса психофизической саморегуляции в состоянии релаксации, позволяющего не только снизить психофизическое напряжение, но и за счет ключевых формул снизить уровень тревожности, достичь адекватной самооценки, а также сформировать мысленный образ правильной осанки.

Коррекционный блок имел свои методические особенности у подростков с различными вариантами нарушений осанки. Основой для этого послужили полученные в ходе исследования достоверные различия между отдельными показателями здоровья подростков в зависимости от плоскости нарушения осанки. Так, у студентов с нарушениями осанки в сагиттальной плоскости достоверно чаще, по сравнению с фронтальной плоскостью, отмечались: дефицит массы тела, астеноидный тип телосложения, низкие показатели силы и координации, статической выносливости всех крупных мышц туловища, исходная ваготония, высокий уровень тревожности (за счет личностного компонента), заниженная самооценка, неблагоприятный эмоциональный фон, большее количество фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани, выявляемых в основном со стороны костно-мышечной системы. У подростков с нарушениями осанки во фронтальной плоскости достоверно чаще выявлялись: мышечный тип телосложения, снижение общей выносливости организма, асимметрия статической выносливости боковых мышц туловища, исходные симпатикотония и эйтония, высокий уровень ситуативной тревожности, адекватная самооценка.

Полученные данные явились основой для дифференциации содержания занятий оздоровительных программ физического воспитания в зависимости от плоскости нарушений осанки (табл. 1).

Для оценки эффективности дифференцированных оздоровительных программ были сформированы две группы: основная (50 подростков) и контрольная (40 подростков). Группы были сопоставимы по возрастному-половому составу. Внутри каждой группы студенты были разделены на 2 подгруппы в соответствии с плоскостью нарушения осанки. В течение одного учебного семестра подростки основных групп на занятиях физической культурой по своему учебному расписанию 2 раза в неделю, а также 1 раз в неделю самостоятельно занимались по разработанным нами оздоровительным программам. Учащиеся контрольных групп посещали традиционные занятия по физической культуре.

Таблица 1

Методические особенности практического занятия психофизической тренировки для студентов в зависимости от плоскости нарушения осанки

Фронтальная плоскость	Сагиттальная плоскость
Динамические упражнения	
Цель: тренировка физической выносливости. Представлены одним этапом: физические упражнения аэробного характера (25 минут)	Цель: тренировка мышечной силы, укрепления мышечного корсета. Раздел представлен двумя этапами: 1) аэробика (разминка 5–7 минут). 2) упражнения в и.п. лежа и сидя на степ-платформах, с использованием отягощений в виде гантелей весом до 1 кг (20 минут)
Статические упражнения	
Выполняются на фитболах (25 минут). Комплекс включает специальные упражнения для выравнивания тонуса боковых мышц туловища и упражнения общеукрепляющего характера	Выполняются на фитболах (25 минут). Комплекс включает упражнения на развитие координации и укрепление мышечного корсета
Сеанс психофизической саморегуляции в состоянии релаксации	
Продолжительность: 10–15 минут. Ключевые формулы: «Я твердо стою на обеих ногах и устойчиво иду по дороге жизни»	Продолжительность: 20–25 минут. Ключевые формулы: «Моя макушка тянется к небу, плечи расправлены, живот подтянут. Я полностью уверен в себе, у меня формируется красивая осанка. Я нравлюсь себе и окружающим. Я смогу максимально оздоровить свой организм»

Состояние осанки в динамике занятий изучалось по устойчивости вертикального положения тела в основной стойке по данным стабилотрии, показатели которой представлены в табл. 2–3.

В ходе занятий по оздоровительным программам в обеих основных группах независимо от пола отмечалась положительная динамика стабилотрических показателей. Достоверно снижались средние значения длины статокинезиограммы (в 2 раза – во фронтальной плоскости и в 1,9 раза – сагиттальной плоскости), средней площади статокинезиограммы (с в 1,9 раза) – во фронталь-

ной плоскости и в 1,6 раза – в сагиттальной плоскости); средней скорости перемещения центра давления (в 1,5 раза – во фронтальной плоскости и в 1,4 раза – в сагиттальной плоскости). Представленная динамика стабилотрических показателей говорит о достоверном увеличении устойчивости тела в вертикальном положении в основной стойке. Подобные изменения показателей свидетельствуют также о более равномерном распределении веса тела в обеих плоскостях, а следовательно, уменьшении энергетических затрат организма на поддержание вертикального положения и улучшении осанки.

Таблица 2

Динамика стабилотрических показателей у подростков 16–17 лет с нарушениями осанки во фронтальной плоскости в процессе занятий, $M \pm m$

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	До занятий	После занятий	До занятий	После занятий
Длина статокинезиограммы (L), мм	648,3 ± 70,6	321,2 ± 50,2*	680,1 ± 71,3	586,7 ± 68,4
Средняя площадь статокинезиограммы (S), мм ²	102,4 ± 20,4	53,5 ± 15,1*	99,4 ± 21,3	98,2 ± 18,4
Средняя скорость перемещения центра давления (V), мм/с	7,4 ± 0,3	4,9 ± 0,4*	7,8 ± 0,5	5,8 ± 0,3

Примечание. * – достоверность различий между показателями до и после занятий ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика стабилметрических показателей у подростков 16–17 лет с нарушениями осанки в сагиттальной плоскости в процессе занятий, $M \pm m$

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	До занятий	После занятий	До занятий	После занятий
Длина статокинезиограммы (L), мм	750,2 ± 71,4	389,1 ± 55,1*	756,3 ± 72,0	706,4 ± 66,3
Средняя площадь статокинезиограммы (S), мм ²	108,4 ± 15,3	64,5 ± 17,1*	101,2 ± 17,3	97,4 ± 19,2
Средняя скорость перемещения центра давления (V), мм/с	7,3 ± 0,4	5,2 ± 0,5*	6,5 ± 0,5	6,0 ± 0,4

Примечание. * – достоверность различий между показателями до и после занятий ($p < 0,05$).

В контрольных группах достоверных изменений изучаемых показателей стабилметрии не наблюдалось.

Выводы

1. По данным стабилметрического исследования занятия по дифференцированным оздоровительным программам физического воспитания достоверно улучшают показатели устойчивости вертикального положения тела в основной стойке.

2. Метод стабилметрии может быть использован в оценке эффективности программ оздоровления пациентов с нарушениями осанки.

Список литературы

1. Нежкина Н.Н. Системный анализ показателей развития и нейровегетативного статуса детей 7–17 лет с синдромом вегетативной дистонии. Дифференцированные программы немедикаментозной коррекции: дис. ... д-ра мед. наук. – Иваново. 2005. – 336 с.
2. Нежкина Н.Н., Чистякова Ю.В., Исаева О.В. Комплексные дифференцированные программы оздоровления подростков 16–17 лет с нарушениями осанки в условиях образовательных организаций // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2014. – № 4 (124). – С. 18–23.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году. Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. – 191 с.
4. Скворцов Д.В. Стабилметрическое исследование: краткое руководство. – М.: Мaska, 2010. – 174 с.: ил.
5. Храмов П.И. Сенсорные системы в профилактике и коррекции нарушений осанки у детей // Диагностика, профилактика и коррекция нарушений опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. Ма-

териалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 4–5 декабря 2014). – С. 46–50.

References

1. Nezhkina N.N. Sistemnyj analiz pokazatelej razvitiya i nejrovegetativnogo statusa detej 7–17 let s sindromom vegetativnoj distonii. Differencirovannye programmy nemedikamentoznoj korrekcii: Dis. ...doct. med. nauk. Ivanovo. 2005, 336 p.
2. Nezhkina N.N., Chistjakova Ju.V., Isaeva O.V. Lechebnaja fizkul'tura i sportivnaja medicina – Curative physical education and sport medicine, 2014, no. 4 (124). pp. 18–23.
3. O sostojanii sanitarno-jepidemiologičeskogo blagopoluchija naselenija v Rossij-skoj Federacii v 2013 godu. Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija čeloveka, 2014, 191 p.
4. Skvorcov D.V. Stabilmetricheskoe issledovanie: kratkoe rukovodstvo. M.: Maska, 2010, 174 p.
5. Hramcov P.I. Materialy III Obšherossiyskaja nauchno-praktičeskaja konferenciya s mezhdunarodnim uchastiem «Diagnostika, profilaktika i korrekciya oporno-dvigatel'nogo apparata u detej i podrostkov» (Materials III of the III Russian scientific and practical conference with the participation of intentional «Diagnosis, prevention and correction of the musculoskeletal system in children and adolescents»). Moscow: Scientific Center Children Health, 2014, pp. 46–50.

Рецензенты:

Чемоданов В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного факультета, ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, г. Иваново;

Шкрёбок А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лечебной физкультуры и врачебного контроля с курсом физиотерапии, ГБОУ ВПО «ЯГМУ» Минздрава России, г. Ярославль.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 616-092.12

ПАРАМЕТРЫ ЭРГОСПИРОМЕТРИИ ПРИ БРОНХОСПАЗМЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ, ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ С ФРАКЦИЕЙ NO В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ У ЛЫЖНИКОВ И БИАТЛОНИСТОВ

¹Никитина Л.Ю., ¹Петровский Ф.И., ²Соодаева С.К.

¹БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, e-mail: hmgmi2006@mail.ru;

²ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

Изучены параметры эргоспирометрии у лыжников и биатлонистов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой, а также исследована взаимосвязь между данными показателями и интенсивностью респираторной продукции NO в данных видах спорта. Обследовано 52 лыжника и биатлониста в возрасте $18,8 \pm 0,6$ лет. Эргоспирометрическое исследование выполнялось на аппарате Oxycon Mobile (Jaeger, Германия) с использованием тредмил-теста. Для выявления БФН исходно и через 1, 5 и 10 минут после нагрузочного теста проводилась форсированная спирометрия. Определение фракции NO в выдыхаемом воздухе ($NO_{\text{выд}}$) также выполнялось до и после нагрузки. В группе спортсменов мужского пола выявлены достоверно большие эргоспирометрические показатели (VE, VO_2). Определена взаимосвязь некоторых показателей, характеризующих аэробную емкость, с $NO_{\text{выд}}$ у спортсменов (VO_2 , мл/мин/кг & $NO_{\text{выд}}$, $rs = 0,4$; $p < 0,05$; $VO_2/ЧСС$, абс & $\Delta NO_{\text{выд}}$, $rs = -0,5$; $p < 0,05$). Спортсмены с БФН продемонстрировали достоверно большие показатели VE на уровне анаэробного порога и $VO_2/ЧСС, \%$. Установлено пороговое значение VE (AP) = 110 л/мин, превышение которого может рассматриваться в качестве дополнительного параметра скрининга БФН при прогностической ценности отрицательного результата 71,4%. Заключение. Спортсмены с уровнем минутной вентиляции на уровне анаэробного порога 110 л/мин и более формируют группу риска по развитию БФН. Определена положительная взаимосвязь между параметрами аэробной производительности и фракцией NO в выдыхаемом воздухе.

Ключевые слова: спортсмены, бронхоспазм физической нагрузки, фракция NO в выдыхаемом воздухе, эргоспирометрия

CARDIOPULMONARY FUNCTIONAL PARAMETERS IN SKIERS AND BIATHLONISTS WITH EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION, THE RELATIONSHIP OF THESE DATA WITH FRACTIONAL EXHALED NO IN WINTER SPORTS

¹Nikitina L.Y., ¹Petrovskiy F.I., ²Soodaeva S.K.

¹Khanty-Mansiysk state medical academy, Khanty-Mansiysk, e-mail: hmgmi2006@mail.ru;

²Scientific research institute of pulmonology, Moscow, e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

The purpose of the study – to investigate cardiorespiratory parameters in skiers and biathlonists with exercise-induced bronchoconstriction (EIB), to search for the relationship between these indicators and the intensity of respiratory NO production in sports. Materials and methods. 52 skiers and biathlonists aged $18,8 \pm 0,6$ years were examined. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) was performed using Oxycon Mobile (Jaeger, Germany) in treadmill-test with the assessment of oxygen uptake (VO_2), voluntary ventilation (VE), oxygen pulse (VO_2/HR), anaerobic threshold (AT) etc. EIB was screened by baseline and post-exercise forced spirometry at 1st, 5th and 10th minute after the test. Pre- and post-exercise fractional exhaled NO levels (FeNO) were studied. Results. In males athletes significantly greater CPET functional parameters were identified (VE, VO_2). The correlation between aerobic capacity parameters and FeNO was noticed (VO_2 , ml/min/kg & FeNO, $rs = 0,4$; $p < 0,05$; VO_2/HR , abs & $\Delta FeNO$, $rs = -0,5$; $p < 0,05$). EIB-positive athletes demonstrated significantly higher ventilation rate at the anaerobic threshold and oxygen pulse rate. The level of VE at the anaerobic threshold ≥ 110 l/min may be considered as an additional EIB screening tool with negative predictive value of 71,4%. **Conclusion.** The level of VE at the anaerobic threshold ≥ 110 l/min is the risk factor of EIB development. A positive correlation between CPET functional parameters and FeNO level was estimated.

Keywords: athletes, exercise-induced bronchoconstriction, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), cardiopulmonary exercise testing

Проблема бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, (БФН) является наиболее актуальной у лиц, занимающихся спортом [1]. Распространенность астмы и БФН среди спортсменов значительно выше, чем в популяции в целом (3–5%) и составляет порядка 25% [2]. Объективным критерием БФН служит снижение

объема форсированного выдоха за секунду ($ОФВ_1$) на 10% и более во время или после нагрузки [1–3].

Согласно полученным ранее результатам исследования метаболизма NO у лыжников и биатлонистов, установлено достоверное повышение его продукции в респираторном тракте спортсменов

в сравнении с индивидами, не занимающимися профессиональным спортом [1]. Вероятной причиной данных изменений служит активизация адаптивных NO-зависимых механизмов защиты от внешних воздействий. Так, NO-опосредованная бронходилатация, активация мукоциллиарного клиренса, бронхопротективные свойства соединения в отношении БГР [4, 5] приобретают решающее значение в условиях повторяющейся гипервентиляции с иссушением и охлаждением поверхности респираторного тракта спортсменов, в особенности представителей аэробных зимних видов спорта. Спортсмены с диагностированным БФН характеризовались достоверно меньшими исходными значениями фракции NO в выдыхаемом воздухе ($NO_{\text{выд}}$), что, вероятно, является одной из причин развития БФН, вследствие недостаточной реализации вышеописанной NO-зависимой бронхопротекции.

С практической точки зрения важное значение для оптимизации тренировочного процесса в аэробных циклических видах спорта имеет мониторинг кардиореспираторной выносливости с определением ключевых параметров аэробной мощности и емкости. В этой связи интерес представляет исследование особенностей параметров эргоспирометрии у представителей данных видов спорта с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой, а также поиск взаимосвязи между данными показателями и интенсивностью респираторной продукции NO.

Материалы и методы исследования

Обследование лыжников и биатлонистов, воспитанников детско-юношеских спортивных школ олимпийского резерва со стажем занятий спортом ≥ 3 лет, проводилось в условиях лабораторной при комнатной температуре ($n = 52$). Средний возраст обследованных спортсменов составил $18,8 \pm 0,6$ лет, количество юношей и девушек, включенных в исследование, было сопоставимо.

Все спортсмены проходили эргоспирометрическое исследование («Oxcon Mobile», Jaeger, Германия) с оценкой следующих показателей: максимальная минутная вентиляция (VE_{max}), максимальное потребление кислорода (VO_2_{max}), в том числе на уровне анаэробного порога (VO_2 (AT)), максимальный кислородный пульс (VO_2/HR_{max}). Определение анаэробного порога (AT) выполняли методом V-slope [6]. Тестирование проводили в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества с использованием тредмила [1]. Продолжительность стандартного теста составляла 8 мин, на протяжении 2 минут спортсмен достигал субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), рассчитанной по формуле: $220 - \text{возраст (лет)}$. Далее в течение 6 мин нагрузку поддерживали на уровне, необходимом для сохранения достигнутого уровня ЧСС [1, 3].

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД, MasterScreen Pneumo, Jaeger) оценивались исходно, на 1, 5-й, 10-й минуте после физической нагрузки.

БФН регистрировался при снижении показателя ОФВ1 после нагрузки на 10% и более [1, 2].

Исходно и после теста с нагрузкой определялась фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе ($NO_{\text{выд}}$), ppb (анализатор CLD 88, Eco Medics совместно с устройством, освобождающим вдыхаемый воздух от оксида азота Denox 88). Процедура проводилась согласно рекомендациям ATS/ERS, 2005 [7].

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ «Statistica for Windows 10,0». Данные представлены в виде средних арифметических значений со стандартной ошибкой среднего и 95% доверительными интервалами. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна – Уитни, в связанных выборках – критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Эффективная организация тренировочного процесса в профессиональном спорте невозможна без использования объективных методик тестирования, в частности эргоспирометрии. В настоящем исследовании кардиореспираторное тестирование было применено с целью изучения показателей аэробной емкости, а также поиска взаимосвязей между данными показателями и продукцией $NO_{\text{выд}}$ в дыхательных путях лыжников и биатлонистов.

В группе спортсменов мужского пола выявлены достоверно большие эргоспирометрические показатели тренированности (табл. 1). Более высокие показатели у мужчин были, безусловно, ожидаемы вследствие половых различий по антропометрическим параметрам.

Определена взаимосвязь некоторых показателей, характеризующих аэробную емкость, с $NO_{\text{выд}}$ у спортсменов (табл. 2).

Также имели место положительные корреляции вышеуказанных эргоспирометрических маркеров аэробной емкости с основными параметрами функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ; $rs = 0,6$ $p < 0,01$).

При сравнении эргоспирометрических показателей спортсменов с наличием и отсутствием БФН выявлены значимые отличия по параметрам максимальной вентиляции и кислородного пульса (табл. 3).

Наряду с вышеуказанными различиями важным результатом анализа параметров эргоспирометрии у лыжников и биатлонистов в зависимости от наличия/отсутствия синдрома БФН служит установленное пороговое значение VE (АП) = 110 л/мин, превышение которого может рассматриваться в качестве дополнительного параметра скрининга БФН при прогностической ценности отрицательного результата 71,4%.

Таблица 1

Сравнительная характеристика эргоспирометрических параметров спортсменов и спортсменок по результатам лабораторного тредмил-тестирования

Показатель	Общее значение	Спортсмены $m \pm S_e$	Спортсменки $m \pm S_e$	p
VE, л	115,4 ± 4,0	134 ± 4,2	94,0 ± 2,8	p < 0,001
VE (АП), л	103,5 ± 5,1	120,1 ± 4,2	82,7 ± 6,0	p < 0,001
ЧД, в мин	45,7 ± 0,8	46,8 ± 1,3	44,5 ± 0,9	p = 0,064
ЧД, %	110,5 ± 2,0	112,6 ± 3,1	108,0 ± 2,4	p = 0,142
РД, абс	26,6 ± 2,0	24,2 ± 2,4	29,3 ± 3,1	p = 0,151
РД, %	84,9 ± 8,2	76,3 ± 10,4	94,8 ± 12,9	p = 0,142
VO _{2max} , мл/мин	3189,4 ± 112,4	3702,0 ± 131,6	2603,7 ± 67,8	p < 0,001
VO ₂ (АП), мл/мин	3018,9 ± 157,9	3470,4 ± 192,3	2454,4 ± 146,8	p < 0,001
VO ₂ , мл/мин/кг	49,8 ± 1,4	54,7 ± 1,7	44,2 ± 1,7	p < 0,001
VO ₂ /ЧСС (АП)	25,8 ± 5,9	24,4 ± 3,2	27,9 ± 4,4	p = 0,011
VO ₂ /ЧСС, абс.	20,4 ± 1,3	24,0 ± 1,9	15,7 ± 1,0	p < 0,001
VO ₂ /ЧСС, %	154,6 ± 7,5	155,2 ± 10,5	153,8 ± 10,7	p = 0,988
VCO _{2max} , мл/мин	3141,1 ± 104,3	3660,2 ± 97,8	2547,8 ± 75,7	p = 0,011
VCO ₂ (АП), мл/мин	2937,3 ± 138,3	3489,8 ± 127,8	2345,3 ± 120,1	p = 0,011

Примечания: m – среднее значение; S_e – стандартная ошибка среднего; VE – максимальная минутная вентиляция легких; АП – анаэробный порог; ЧД – частота дыхания; РД – резерв дыхания; VO_{2max} – максимальное потребление кислорода; VO₂/ЧСС – кислородный пульс; VCO_{2max} – максимальное содержание CO₂ в выдыхаемом воздухе.

Таблица 2

Взаимосвязь показателей эргоспирометрии и фракции NO_{выд} у спортсменов

Показатели	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rs)	p
VO _{2max} , мл/мин & NO _{выд} ²	0,4	< 0,05
VO ₂ , мл/мин/кг & NO _{выд} ¹	0,3	< 0,05
VO ₂ , мл/мин/кг & NO _{выд} ²	0,4	< 0,05
VO ₂ /ЧСС, абс & NO _{выд} ¹	0,4	< 0,05
VO ₂ /ЧСС, абс & Δ NO _{выд}	-0,5	< 0,05
VO ₂ /ЧСС, % & Δ NO _{выд}	-0,5	< 0,01

Примечания: Rs – коэффициент корреляции Спирмена; 1 – до нагрузки; 2 – после нагрузки.

Эргоспирометрия, или кардиореспираторное нагрузочное тестирование, позволяет одновременно оценивать основную функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, заключающуюся в газообмене между клетками и окружающей средой (или аэробную работоспособность) [6, 8]. Исследование газообмена – определяющий подход для понимания механизмов, лимитирующих работоспособность, поскольку нагрузка требует совместной реакции сердечной и лёгочной систем для поддержания

мышечного дыхания, необходимого для ее выполнения.

Основной функцией сердечно-сосудистой и дыхательной систем является поддержание клеточного дыхания. Слаженность взаимодействия функционирования этих систем отражена в потреблении кислорода (O₂) и выделении углекислоты (CO₂) в ответ на определенный уровень работы и их отношение к частоте сердечных сокращений, вентиляции и друг к другу (рис. 1).

Таблица 3

Сравнительная характеристика эргоспирометрических параметров спортсменов в зависимости от наличия БФН по результатам лабораторного тредмил-тестирования

Показатель	БФН (+) $m \pm S_e$	БФН (-) $m \pm S_e$	p
VE, л	124,4 ± 8,2	113,1 ± 4,5	p = 0,18
VE (АП), л	104,9 ± 5,8	98,4 ± 5,5	p < 0,05
ЧД _{max} , в мин	44,4 ± 1,5	46,1 ± 1,0	p = 0,46
ЧД _{max} , %	109,1 ± 4,3	110,8 ± 2,3	p = 0,75
РД, абс.	33,2 ± 4,9	24,8 ± 2,0	p = 0,09
РД, %	118,4 ± 17,3	76,6 ± 8,9	p = 0,05
VO _{2max} , мл/мин	3493,7 ± 231,3	3113,4 ± 126,3	p = 0,22
VO ₂ (АП), мл/мин	3421,4 ± 289,2	2878,0 ± 181,0	p = 0,16
VO ₂ /ЧСС, %	129,4 ± 4,2	160,5 ± 8,8	p < 0,05
VO ₂ /ЧСС мл/мин/кг (АП)	22,4 ± 4,0	27,1 ± 8,1	p = 0,57

Примечания: m – среднее значение; S_e – стандартная ошибка среднего; VE – максимальная минутная вентиляция легких; АП – анаэробный порог; ЧД – частота дыхания; РД – резерв дыхания; VO_{2max} – максимальное потребление кислорода; VO₂/ЧСС – кислородный пульс; VCO_{2max} – максимальное содержание CO₂ в выдыхаемом воздухе.

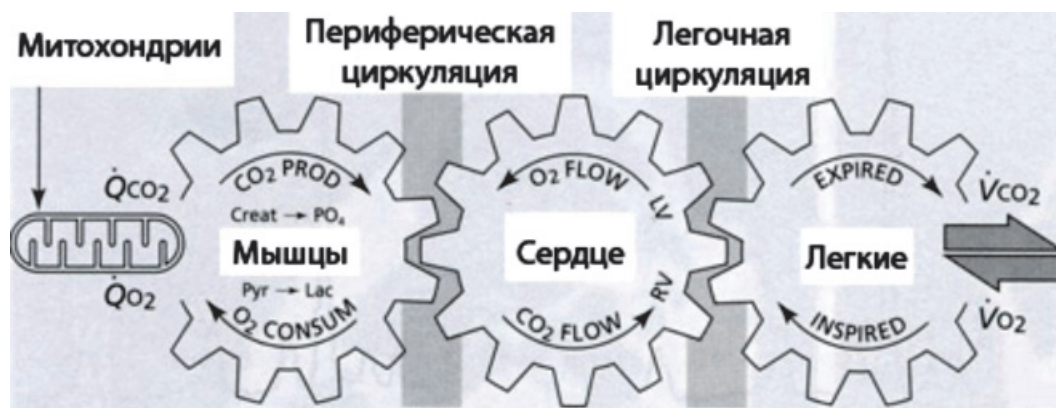


Рис. 1. Схема зубчатых колес: взаимосвязь клеточного и внешнего дыхания (K. Wasserman) [8]

Большинство показателей, определяемых методом эргоспирометрии, являются неинвазивными и могут быть проведены в современной функционально-диагностической лаборатории, какой и является лаборатория функциональной диагностики спортсмена. Аэробная работоспособность, определяемая при кардиореспираторном тестировании спортсменов, является не только базисом для демонстрации высоких спортивных достижений, но и средством наилучшего и быстрого восстановления спортсменов после физических нагрузок.

Аэробная работоспособность особенно важна в циклических видах спорта. Высокие аэробные способности спортсмена – ключевой фактор восстановления как после длительной работы небольшой интенсивности, так и после мощных кратко-

временных нагрузок. В процессе анаэробных (рывковых, силовых кратковременных) нагрузок накапливаются продукты распада, для восстановления которых, а также для процессов суперкомпенсации требуется поступление достаточного количества кислорода. Успешная ликвидация «кислородного долга» – залог процессов восстановления и тренированности спортсмена. Таким образом, дыхательные (аэробные) процессы являются фундаментом для развития анаэробных систем [8].

Основными показателями аэробной выносливости являются максимальное потребление кислорода (VO_{2max}) и анаэробный порог (АП). VO_{2max} представляет собой самое высокое потребление кислорода, которое может быть достигнуто в процессе динамической нагрузки при задействовании больших

групп мышц. Очевидно, что наивысший лимит утилизации O_2 является одним из показателей физической формы или тренированности [8]. Он определяется максимальным сердечным выбросом, PO_2 крови, фракцией распределения сердечного выброса в работающие мышцы и возможностью экстракции мышцами O_2 [8]. У тренированных спортсменов для обеспечения должным количеством кислорода требуется легочная вентиляция, достигающая на пике физической нагрузки до 200 мл/мин и выше. Но тем не менее, фактором, лимитирующим аэробную работоспособность, наиболее часто является сердечно-сосудистая система.

Анаэробный порог – наивысшая интенсивность нагрузки, ЧСС или потребления кислорода при работе большой группы мышц, в течение которой производство лактата равно его утилизации [6, 8]. Он представляет собой уровень потребления кислорода (VO_2) во время физической нагрузки, при которой аэробное производство энергии дополняется анаэробным энергопроизводством, что явля-

ется отражением повышения уровня лактата и соотношения лактат/пируват в мышце и артериальной крови [6, 8]. Для оценки производительности сердечной мышцы применяют такой показатель, как кислородный пульс нагрузки, представляющий собой потребление кислорода на одно сердечное сокращение ($VO_2/ЧСС$), тренд которого в значительной мере отражает ударный объем сердца [8].

В настоящем исследовании кардиореспираторное тестирование было проведено в условиях лаборатории с целью изучения показателей аэробной емкости, а также с целью поиска взаимосвязей между данными показателями и продукцией NO в дыхательных путях лыжников и биатлонистов. В группе спортсменов мужского пола выявлены большие эргоспирометрические показатели тренированности. Полученные достоверные различия связаны с разницей в антропометрических параметрах у спортсменов, представителей различного пола, имеющих определяющее значение для показателей газообмена на фоне нагрузки.



Рис. 2. Последовательность событий, приводящих к БФН, и механизмы развития БФН у атлетов (справа). (Anderson S.D., Kippelen P., 2005) [10]: ЖВДП – жидкость, выстилающая дыхательные пути; БГР – бронхиальная гиперреактивность; ПГ – простагландины; ЛТ – лейкотриены

При сопоставлении параметров, характеризующих аэробную работоспособность, с фракцией $\text{NO}_{\text{выд}}$ у спортсменов определены положительные корреляции $\text{VO}_{2\text{max}}$, мл/мин/кг с исходным и постангрузочным $\text{NO}_{\text{выд}}$. Следовательно, уровень фракции $\text{NO}_{\text{выд}}$ находится в прямой взаимосвязи с основным критерием аэробной работоспособности атлета. Эти результаты являются приоритетными и не представлены в ранее опубликованных работах. В данном контексте следует обратиться к исследованию Verges S. и соавт., свидетельствующему об участии NO в процессе газообмена [9]. Определена отрицательная взаимосвязь между показателем динамики $\Delta\text{NO}\%$ и значениями кислородного пульса спортсменов.

Заключение

Таким образом, лучшие функциональные параметры сердечно-сосудистой системы, отражающие эффективность доставки кислорода в ткани, ассоциированы с более выраженным постангрузочным снижением фракции NO выдоха. Эти результаты настоящего исследования также получены впервые. При сравнении эргоспирометрических показателей спортсменов с наличием и отсутствием БФН выявлена достоверно большая минутная вентиляция легких VE на уровне анаэробного порога. Это важный и приоритетный результат работы, подтверждающий главенствующую роль механизма повышения осмолярности жидкости, выстилающей дыхательные пути в патогенезе БФН (рис. 2).

В свою очередь, повышение параметра VE определяет выраженность и скорость этих изменений. Выполненный анализ позволил сформулировать пороговое значение VE (АП) = 110 л/мин, превышение которого может рассматриваться в качестве дополнительного параметра скрининга БФН при прогностической ценности отрицательного результата 71,4%. Значимо меньший уровень кислородного пульса у спортсменов с БФН, вероятно, характеризует менее эф-

фективную доставку кислорода на периферию в условиях повышенной нагрузки на сердечно-сосудистую систему при бронхообструкции.

Список литературы/References

1. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(9): 1016–1027.
2. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. Joint Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(6): 1–47.
3. Anderson S.D., Kippelen P. Assessment and prevention of exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2012; 46(6): 391–396.
4. Riccardolo F.L.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric Oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev.* 2004; 84: 731–765.
5. Riccardolo F.L.M. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax* 2003; 58: 175–182.
6. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211–277.
7. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912–930.
8. Wasserman K., Hansen J., Sue D., Stringer W., Whipp B. Principles of exercise testing and interpretation including pathophysiology and clinical applications. 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2005; 585 p.
9. Verges S., Flore P., Favre-Juvin A., Lévy P., Wuyam B. Exhaled nitric oxide during normoxic and hypoxic exercise in endurance athletes. *Acta Physiol Scand* 2005; 185(2): 123–131.
10. Anderson S.D., Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: Pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 116–122.

Рецензенты:

Корчин В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии БУ ВО ХМАО-Югры, ХМГМА, г. Ханты-Мансийск;

Коркин А.Л., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом скорой и неотложной медицинской помощи БУ ВО ХМАО-Югры, ХМГМА, г. Ханты-Мансийск.

Работа поступила в редакцию 16.12.2014.

УДК 616.981.49; 616.36-002-036.12

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА И ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖИВОТНЫХ С ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

Сабирова Р.А., Кульманова М.У., Ганиев А.К., Икромов У.И., Сайдалиходжаева О.З.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, e-mail: sabirovara@yandex.ru

Для оценки состояния эндотелиальной функции изучена система оксида азота в слизистой оболочке желудка и тонкого кишечника в динамике развития сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гепатита. При развитии сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гелиотринового гепатита установлено, что с увеличением срока наблюдения происходит прогрессирующее увеличение в слизистой оболочке желудка и кишечника уровня NO, снижение активности eNOS, экспрессия iNOS и NO²⁻. Выявленная различная направленность в изменении уровня NO в слизистой оболочке желудка и кишечника, можно полагать, была продиктована различным механизмом воздействия на NOS факторов среды. Установлен потенцирующий эффект действия токсинов сальмонеллезной инфекции и эндотоксинов образующихся в печени при хроническом гелиотриновом гепатите, на угнетение активности в слизистой оболочке желудка и кишечника eNOS, инициацией iNOS, образования ONO²⁻ важного цитотоксического/цитостатического соединения усиливающего пролиферативные и проапоптотические процессы, как следствие, высокого уровня деградации и десквамации интестинального эпителия слизистой оболочки желудка и кишечника.

Ключевые слова: оксид азота, экспериментальная сальмонеллезная инфекция, хронический гепатит, слизистая, желудок, кишечник

STATE OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE MUCOSA OF THE STOMACH AND SMALL INTESTINE IN SALMONELLA INFECTION IN ANIMALS WITH PATHOPHYSIOLOGICAL MODEL FOR CHRONIC HEPATITIS

Sabirova R.A., Kulmanova M.U., Ganiev A.K., Ikromov U.I., Saydalikhodzhaeva O.Z.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, e-mail: sabirovara@yandex.ru

For the assessment of endothelial function was studied system of nitric oxide in the gastric mucosa of the small intestine and in the dynamics of Salmonella infection on a background of chronic hepatitis. With the development of Salmonella infection with chronic geliotrin hepatitis found that with the increase of the observation period occurs a progressive increase in the mucosa of the stomach and intestines level NO, decreased activity eNOS, iNOS expression and NO²⁻. Identification of different orientation in the change in the level of NO in the mucosa of the stomach and intestines, it is believed, was motivated with a different mechanism of action on NOS environmental factors. Set potentiating effect of the toxins of Salmonella infection and endotoxin in the liver which forming in chronic geliotrin hepatitis on suppression of the activity in the mucosa of the stomach and intestine eNOS activity, initiation of iNOS, forming ONO²⁻, important cytotoxic/cytostatic compound, increase the proliferative and apoptotic processes, as a result, a high level of degradation and desquamation of the intestinal epithelium of the mucous membrane of the stomach and intestines.

Keywords: nitric oxide, experimental Salmonella infection, chronic hepatitis, mucosa, stomach, intestines

Республика Узбекистан относится к регионам Центральной Азии, где широко распространены хронические гепатиты вирусной этиологии [2, 3, 9]. В последние годы широкое распространение получили хронические гепатиты и цирроз смешанной этиологии [7, 17]. Присоединение инфекции другой этиологии приводит к ускорению декомпенсации функции печени и может привести к смерти больного [20, 23]. Вместе с тем на фоне хронических гепатитов (ХГ) присоединение вторичной инфекции специфической этиологии может усугубляться синдромом субклеточного роста бактерий, изменяется их спектр и активность со сдвигом в сторону их агрессивности; тяжело поддаются общепринятому лечению [4, 21]. Особое место в этой проблеме от-

водится риску развития инфекционных осложнений у больных ХГ, сочетанной с сальмонеллезной инфекцией [5,18], которая является одной из самых распространенных инфекций не только на территории Узбекистана, но и во всех регионах мира [5, 11].

В настоящее время NO рассматривают как сигнальную молекулу пищеварительной системы, так как он стимулирует расслабление гладких мышц пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, желчного пузыря, сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (Одди) [19, 22]. В физиологических условиях эндогенный NO – один из медиаторов внешней секреции поджелудочной железы, секреции секреторными и слизеобразующими клетками слизистой оболочки (СО) желудка и кишечника, устойчиво-

сти и неспецифической и специфической защиты СО от действия внутренних и внешних агрессивных факторов среды [13, 14]. Можно полагать, что с нарушениями в активности NOS усиливаются процессы проникновения через СО желудка и кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень экотоксинов и тем самым усиливается нагрузка на детоксикационную активность гепатоцитов, что еще в большей степени осложняет тяжесть развития патологического процесса, увеличивает попадание в общую циркуляцию и в ткани СО желудка и кишечника при сальмонеллезе эндотоксинов. Вместе с тем в литературе есть разные сведения о состоянии NOS в СО желудка и кишечника, ее роли в патогенезе при сочетанном действии ХГ и сальмонеллезной инфекции, что определяет актуальность проблемы и необходимость проведения исследований в этом направлении.

Цель работы – оценить уровень NO, активность эндотелиальной и индуцибельной NOS (e NOS и iNOS), концентрацию пероксинитрита (ONO^{2-}) в динамике развития патологического процесса в слизистой оболочке желудка и тонкого кишечника при сальмонеллезной интоксикации у животных с патофизиологической моделью хронического гепатита.

Материал и методы исследования

В работе использовано 120 белых беспородных крыс-самцов массой 100–120 гр. Животные были распределены на 4 группы: 1-я группа – животные с острым экспериментальным сальмонеллезом; 2 – хроническим гелиотриновым гепатитом; 3 – на фоне хронического гелиотринового гепатита вызвана острая сальмонеллезная инфекция, 4 – контрольная группа. Для воспроизведения модели сальмонеллезной инфекции животным внутрижелудочно однократно вводили штамм *S.typhi murium* из расчета 1 млрд микробных тел на 100 г массы животных. Животных под рауш наркозом забивали методом мгновенной декапитации на 1, 4, 7, 10-е сутки после их заражения.

Хронический гелиотриновый гепатит (ХГГ) воспроизводили пероральным введением раствора гелиотрина, подкисленного соляной кислотой (рН 7,0) из расчета 50 мг/кг (5 мг гелиотрина на 100 г) массы тела один раз в неделю на протяжении 42 дней по методике Н.Х. Абдуллаева и соавт. [1]. Летальность составила 8%. Животных забивали на 60, 90 и 120 дни от начала эксперимента. Согласно данным предыдущих исследований [10] более выраженные признаки хронического гепатита были обнаружены на 90-й день эксперимента, на основании этого заражение сальмонеллезной инфекцией проводили в этот период развития патологического процесса в печени.

Состояние NOS в надсодочной жидкости гомогенатов слизистой желудка и кишечника оценивали по концентрации основных стабильных метаболитов NO^x нитратов и нитритов (NO^{2-} и NO^{3-}) по методу П.П. Голикова [6], активности NO-синтаз

(NOS): эндотелиальной (eNOS) – по В.В. Сумбаеву и И.М. Ясинской [16] и индуцибельной (iNOS) А.С. Комарина и Р.К. Азимова, [8], а также уровень пероксинитрита (ONO^{2-}) определяли по методу А.С. Комарина и Р.К. Азимова [15].

Опыты проводили в соответствии с международными нормами, принятыми при работе с экспериментальными животными.

Результаты исследования обработали с помощью прикладных программ Statistica 6, Biostat. Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и стандартных отклонений (m). Для сравнения выборок применяли t-критерий Стьюдента. Уровень значимости считали достоверным при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе животных с ХГГ отмечается с увеличением срока наблюдения в СО желудка и кишечника динамическое снижение концентрации основных стабильных метаболитов NO. Уменьшение концентрации NO, можно полагать, было связано ее снижением в тканях СО желудка и кишечника активности eNOS. Среди причин низкой активности eNOS в СО желудка и кишечника при ХГГ важным фактором, по-видимому, выступает экспрессия ONO_2^- как следствие инициации активности iNOS. При активации iNOS образуются высокие концентрации NO, которые в условиях патологии клетки вступают в реакции с супероксидным кислородом (O^{2-}) с образованием ONO_2^- [8]. Следовательно, полученные результаты показали, что при ХГГ в тканях СО желудка и кишечника наблюдается выраженная дисфункция эндотелия (ДЭ), характерной особенностью которой является снижение уровня NO. Учитывая, что 90-е сутки ХГГ проявляется выраженными нарушениями функции эндотелия в СО желудка и кишечника и в дальнейшем отмечается прогрессирование ДЭ, нами выбран именно этот срок как отправная точка для исследований сочетанной патологии ХГГ + сальмонеллезная инфекция. Необходимо подчеркнуть, что развитие сальмонеллезной интоксикации в отличие от ХГГ проявляется статистически значимым повышением в СО желудка и кишечника NO по сравнению с группой животных после 90-х суток опыта и контролем (таблица). Другие показатели NOS – eNOS, iNOS и ONO_2^- имели ту же направленность в СО желудка и кишечника, что и при ХГГ. При развитии сальмонеллезной инфекции на фоне ХГГ отмечается, что с увеличением срока наблюдения отмечается прогрессирующее увеличение в СО желудка и кишечника уровня NO, снижение активности eNOS, экспрессия iNOS и NO_2^- . Выявленная различная направленность в изменении

уровня NO в СО желудка и кишечника, можно полагать, была продиктована различным механизмом воздействия на NOS факторов среды. По-видимому, при ХГГ активность eNOS снижается вследствие действия на ткани СО желудка и кишечника эндотоксинов, поступающих в центральный кровоток из печени, одновременно инициируют iNOS и образование ONO²⁻, которые приводят к угнетению eNOS. Вместе с тем при сальмонеллезной интоксикации на активность eNOS в тканях СО желудка и кишечника одновременно воздействуют эндотоксины и патогенная флора сальмонеллезной инфекции как внешний агрессивный фактор и образующие эндотоксины – липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий, проникающие через СО желудка

и кишечника в местную систему кровообращения, через воротную вену в печень, а затем в общий кровоток, вызывающий поражение всего организма, в том числе в сосуды микроциркуляции интестинальных ворсин СО желудка и кишечника [12]. В наших исследованиях это проявляется потенцирующим эффектом действия токсинов, сальмонеллезной инфекции и эндотоксинов образующихся в печени при ХГГ на угнетение активности в СО желудка и кишечника активности eNOS, инициацией iNOS, образования ONO²⁻ важного цитотоксического/цитостатического соединения, усиливающего пролиферативные и проапоптотические процессы [24], как следствие, высокого уровня деградации и десквамации интестинального эпителия СО желудка и кишечника.

Показатели NOS в СО желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции у животных с ХГГ, М ± m

Показатель	Контрольная группа	ХГГ, сут.			Сальмонеллез, сут.				ХГГ + сальмонеллез, сут.				
		60	90	120	1	4	7	10	1	4	7	10	
NO, мкмоль/л													
В СО желудка	2,3±0,1	2,1±0,05	1,8±0,03*	1,7±0,03*	2,8±0,09* ^Δ	3,1±0,13* ^Δ	3,9±0,17* ^Δ	4,6±0,16* ^Δ	3,4±0,15* ^Δ	5,9±0,129* ^Δ	7,7±0,29* ^Δ	10,4±0,36* ^Δ	
В СО кишечника	10,6±0,47	9,2±0,27	7,9±0,17*	7,2±0,15*	15,1±0,44* ^Δ	20,4±0,84* ^Δ	23,5±0,87* ^Δ	30,8±1,36* ^Δ	18,6±0,67* ^Δ	26,5±1,19* ^Δ	34,1±1,09* ^Δ	40,3±1,41* ^Δ	
eNOS, мкмоль/мин/л													
В СО желудка	6,2±0,29	5,8±0,17	4,9±0,16*	4,4±0,09*	4,2±0,22* ^Δ	3,4±0,20* ^Δ	2,6±0,17* ^Δ	2,2±0,18* ^Δ	3,3±0,14* ^Δ	2,2±0,15* ^Δ	2,0±0,15* ^Δ	1,7±0,11* ^Δ	
В СО кишечника	9,3±0,44	8,3±0,30	6,7±0,22*	6,3±0,17*	6,1±0,19* ^Δ	5,3±0,25* ^Δ	4,8±0,24* ^Δ	4,0±0,15* ^Δ	5,2±0,25* ^Δ	4,4±0,21* ^Δ	3,6±0,13* ^Δ	2,9±0,12* ^Δ	
iNOS, мкмоль/мин/л													
В СО желудка	0,10±0,005	0,11±0,005	0,16±0,020*	0,19±0,032*	0,15±0,004* ^Δ	0,18±0,006* ^Δ	0,23±0,008* ^Δ	0,27±0,011* ^Δ	0,18±0,005* ^Δ	0,27±0,012* ^Δ	0,36±0,010* ^Δ	0,43±0,014* ^Δ	
В СО кишечника	0,15±0,006	0,17±0,011	0,25±0,016*	0,31±0,024*	0,31±0,009* ^Δ	0,45±0,015* ^Δ	0,66±0,018* ^Δ	0,72±0,024* ^Δ	0,53±0,021* ^Δ	0,87±0,030* ^Δ	1,03±0,040* ^Δ	1,65±0,073* ^Δ	
ONO ²⁻ , мкмоль/л:													
В СО желудка	0,04±0,002	0,05±0,007	0,10±0,011*	0,15±0,018*	0,18±0,006* ^Δ	0,25±0,007* ^Δ	0,47±0,017* ^Δ	0,68±0,029* ^Δ	0,42±0,015* ^Δ	0,63±0,017* ^Δ	0,98±0,04* ^Δ	1,50±0,044* ^Δ	
В СО кишечника	0,13±0,006	0,14±0,010	0,23±0,016*	0,28±0,012*	0,52±0,021* ^Δ	0,77±0,026* ^Δ	1,12±0,046* ^Δ	1,72±0,060* ^Δ	0,83±0,031* ^Δ	1,21±0,039* ^Δ	1,58±0,062* ^Δ	2,13±0,095* ^Δ	

Примечания: * – P < 0,05 по отношению к контролю;

^Δ – P < 0,05 по отношению к гр. 90 сут ХГГ;

[°] – P < 0,05 по отношению к гр. сальманеллезом.

Таким образом, в результате исследований установлено, что в механизме синдрома эндогенной интоксикации, высокой пролиферации эпителия в СО желудка и кишечника лежат процессы ДЭ, что еще в большей степени способствует агрессивности желудочно-кишечной микрофлоры, вызванной сальмонеллезной инфекцией и ее транслокации, которые еще в большей степени усиливаются на фоне ХГГ.

Выводы

1. Инфекционный процесс при сальмонеллезной инфекции в СО желудка и кишеч-

ника потенцируется фактором развитием ХГГ, что подтверждается более выраженным угнетением активности eNOS, экспрессией iNOS, ONO²⁻ и NO по сравнению с аналогичными показателями, когда патологический процесс развивается в этих органах отдельно.

2. Динамика изучаемых показателей ДЭ в СО желудка и кишечника имеет односторонненность при сочетанной патологии и не зависит от этиологических факторов, вызванных ХГГ, сальмонеллезной инфекции и/или при смешанной патологии.

Работа выполнена по фундаментальному гранту ФДСС 12-14 «Роль факторов

апоптоза в патогенезе защитного барьера слизистой оболочки желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции и хронических гепатитах (экспериментальные исследования)» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Список литературы

1. Абдуллаев Н.Х., Клейнер С.И., Рузибакиев Р.М. Влияние различных пестицидов на функциональное состояние печени в зависимости от длительности их воздействия // Мед. журн. Узбекистана. – 1985. – № 7. – С. 45–47.
2. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. – М.: Изд. «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 286 с.
3. Алимова Л.А., Нигматов Н.Н. Значение токсико-инфекционных заболеваний кишечника в развитии гепатитов и циррозов // Детская гастроэнтерология: современное состояние и перспективы: тезисы научно-практической конференции. – Ташкент, 2003. – С. 76.
4. Гарбузенко Д.В. Роль микрофлоры кишечника в развитии осложнений портальной гипертензии при циррозе печени // Клин. мед. – 2007. – № 8. – С. 15–19.
5. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина // Узбекский журн.: Инфекция, фармакология и иммунитет. – 2012. – Т.2, № 3. – С. 581–596.
6. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Пат. физ. и эксп. тер. – 2000. – № 2. – С. 6–9.
7. Исаева Н.В., Павроз К.А., Гальбрайх Р.Б., Трысолобова М.А. Риск возникновения циррозов печени и наступления летальных исходов при вирусных гепатитах смешанной этиологии // Эпид. и инфекц. болезни. – 2013. – № 4. – С. 50–52.
8. Комарин А.С., Азимов Р.К., Патофизиология обмена монооксида азота. Методические рекомендации. – Ташкент, 2005. – 29 с.
9. Косаговская И.И., Волчкова Е.В. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов С парентеральным путем передачи // Эпид. и инфекц. болезни. – 2013. – № 1. – С. 28–39.
10. Кульманова М.У., Сабирова Р.А., Милушева Р.Ю. и др. Изменение состава слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при хроническом гелиотриновом гепатите и его коррекции хитозаном // Мед. журн. Узбекистана. – 2008. – № 5. – С. 84–87.
11. Левенцова А.Е., Макаров В.К. Сывороточные фосфолипиды в дифференциальной диагностике острого алкогольного и сальмонеллезного гастроэнтеритов // Клин. мед. – 2013. – № 4. – С. 56–58.
12. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Теребилина Н.Н. и др. Механизмы антиэндоксиновой защиты печени // Пат. физ. и эксп. тер. – 2012. – С. 62–69.
13. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. арх. – 2005. – № 1. – С. 82–87.
14. Пшенникова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации // Пат. физиол. и эксп. тер. – 2011. – № 4. – С. 7–16.
15. Стародубцева М.Н. Пероксинитрит в физиологии и патологии клеток крови. – М.: Медицина, 2011. – 200 с.
16. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс // Совр. пробл. токсикол. – 2000. – № 3. – С. 3–7.
17. Ширяева А.П., Байдюк Е.В., Аркадьева А.В. и др. Состояние дыхательной цепи митохондрий печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом // Цитология. – 2007. – Т. 49. – № 2. – С. 125–132.

18. Almeda J., galhenage S., Yu J. et.al. Gut flora and bacterial trauglocation. – 2006. – Vol. 12(10). – P. 1493–1502.
19. Glemens M.G. Nitric Oxide in Liver Injury // Hepatology. – 1999. – № 1. – P. 1–5.
20. Langridge G.C., Naris S., Wain J. Nontyphoidal salmonella serovars cause different degress of invasive disease globally // J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 199(4). – P. 602–603.
21. Lata J., Zurankova J., Hugova E. et.al. Variccal bleeding in portal hypertension: bacterial infection and comparison of efficacy of intravenous and per oral application of antibiotics – a randomized trial // Eur/J/Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 17(10). – P. 1105–1110.
22. Leung Tung-Ming, Tipoe G.L., Liong E.C. et.al. Эндотелиальная синтаза оксида азота как важный фактор при экспериментальном фиброзе печени // Сучасна гастроэнтерология. – 2010. – № 51(55). – С. 109–119.
23. Linderoth G., Jepsen P., Schonheyder H.C. et al. Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: A population-based cohort study // Alcoholism Clin. Exp. Res. – 2006. – Vol. 30 (4). – P. 636–641.
24. Shibata T., Nagata K., Kovayaghi Y. Apoptic neutrophils and nitric oxide regulate cytokine production by iFN γ -stimulated macrophages // Cytokine. – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 191–195.

References

1. Abdullaev N.H., Kleiner S.I., Ruzibakiev R.M. Influence of various pesticides on the functional state of the liver, depending on the duration of their exposure // Med. Jour. Of Uzbekistan. 1985. no. 7. pp. 45–47.
2. Abdurakhmanov D.T. Chronic hepatitis B and D. M. Ed. «GEOTAR Media», 2010. pp. 286.
3. Alimova L.A., Nigmatov N.N. Meaning of toxic-infectious diseases of intestinal in the development of hepatitis and cirrhosis / Abstracts of scientific-practical conference Pediatric Gastroenterology: Current Status and Prospects. Tashkent, 10 October 2003, pp.76.
4. Garbuzenko D.V. The role of intestinal microflora in the development of complications of portal hypertension in liver cirrhosis // Clin.med. 2007. no. 8. pp. 15–19.
5. Garib F.Y., Rizopulu A.P. Interaction of pathogenic bacteria with the with the innate immune host reaction // Uzbek journal: Infection, pharmacology and immunity. 2012. Vol. 2, no. 3. pp. 581–596.
6. Golikov P.P., Nikolaeva N.Y., Gavrilenko I.A. etcl. Nitric oxide and lipid peroxidation as factors of endogenous intoxication in case of emergency // Pat. Physiology and exp. ter. 2000. no. 2. pp. 6–9.
7. Isaeva N.V., Pavroz K.A., Galbraikh R.B., Tryasolobova M.A. The risk of liver cirrhosis and the onset of deaths in viral hepatitis of mixed etiology // Epid. and infect.deasease-2013. no. 4. pp. 50–52.
8. Komarin A.S., Asimov R.K., Pathophysiology of exchange of nitrogen monoxide. Methodical recommendations. Tashkent. 2005 pp. 29.
9. Kosagovskaya I.I., Voltchkova E.V. Medical and social aspects of viral hepatitis C with parenteral transmission by epidemiological // and infect.deseases. 2013. no. 1. pp. 28–39.
10. Kulmanova M.U., Sabirov R.A., Milusheva R.Y. etc. Changes in the composition of the mucous membrane of the gastrointestinal tract in chronic geliotrin hepatitis and its correction by chitosan // Med. Journal of Uzbekistan. 2008. no. 5. pp. 84–87.
11. Leventsova A.E., Makarov V.K. Serum phospholipids in the differential diagnosis of acute alcohol and Salmonella gastroenteritis // Clin. med. 2013. no. 4. pp. 56–58.
12. Panchenok L.F., Pirojkov S.V., Terebilina N.N. etc. Mechanisms of antiendotoxin protect of the liver // Pat.phys. and exp.ter. 2012. pp. 62–69.

13. Pokrovsky V.I., Vinogradov N.A. Nitric oxide and its physiological and pathophysiological properties // *Ter.arh.* 2005. no. 1. pp. 82–87.
14. Pshennikova M.G. The role of the genetic characteristics of the organism in the resistance to the damaging effects and the protective effect of adaptation // *Pat.phys and eksp. ter.* 2011. no. 4. pp. 7–16.
15. Starodubtseva M.N. Peroxynitrite in the physiology and pathology of blood cells. M.: Medicine, 2011. pp. 200.
16. Sumbaev V.V., Yasinskaya I.M. Effect of DDT on the activity of nitric oxide synthase in the liver, lung and brain of rats // *Modern. prob. Of Toxicology.* 2000. no. 3. pp. 3–7.
17. Shiryayeva A.P., Baydyuk E.V., Arkadieva A.V. etc. State of mitochondrial respiratory chain of liver of rats with experimental toxic hepatitis // *Citology.* 2007 Vol. 49. no. 2. pp. 125–132.
18. Almeda J., galhenage S., Yu J. et.al. Gut flora and lacterial trauglocation.-2006.-Vol. 12(10). pp. 1493–1502.
19. Glemens M.G. Nitric Oxide in Liver Injury // *Hepatol-ogy.* 1999. no. 1. pp. 1–5.
20. Langridge G.C., Naris S., Wain J. Nontyphoidal salmonella serovars cause different degress of invasive disease globally // *J. Infect. Dis.* 2009. Vol. 199(4). pp. 602–603.
21. Lata J., Zurankova J., Hugova E. et.al. Variccal bleeding in portal hypertension: bacterial infection and comparison of efficacy of intravenous and per oral application of antibiotics a randomized trial // *Eur/J/Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 17(10). pp. 1105–1110.
22. Leung Tung-Ming, Tipoe G.L., Liang E.C. et.al. Jendotelial'naja sintaza oksida azota kak vazhnyj faktor pri jeksperimental'nom fibroze pecheni // *Suchasna gastrojenterologija.* 2010. no. 51(55). pp. 109–119.
23. Linderoth G., Jepsen P., Schonheyder H.C. et al. Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: A population-based cohort study // *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 2006. Vol. 30 (4) pp. 636–641.
24. Shibata T., Nagata K., Kovayaghi Y. Apoptic neutrophils and nitric oxide regulate cytokine production by iFN γ -stimulated macrophages // *Cytokine.* 2011. Vol. 53, no. 2. pp. 191–195.

Рецензенты:

Юлдашев Н.М., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологической, био-неорганической и биоорганической химии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент;

Саидов А.Б., д.м.н., директор НИИ гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

УДК 616.24-002-036.11-022:578.81-039.72-085.225.1(045)

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Садчиков Д.В., Зеулина Е.Е.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: zeulina@list.ru

Статья посвящена анализу интенсивной терапии нарушений центральной гемодинамики у больных внебольничной распространенной пневмонией. Типы нарушения центральной гемодинамики у больных были установлены на основании данных сердечного индекса и соответствовали гиперкинетическому или гипокинетическому типу. Характерно, что у выживших больных нарушение центральной гемодинамики было по гиперкинетическому типу, тогда как у умерших больных – по гипокинетическому. Высокий процент летальности больных в исследуемой группе определяет необходимость оптимизации интенсивной терапии нарушений центральной гемодинамики у больных внебольничной распространенной пневмонией на основе дифференцированного подхода к интенсивной терапии нарушений центральной гемодинамики в зависимости от типа ее нарушения, что позволит улучшить результаты интенсивной терапии и снизить частоту неблагоприятных исходов у больных.

Ключевые слова: внебольничная распространенная пневмония, типы центральной гемодинамики, интенсивная терапия

ANALYSES OF INTENSIVE THERAPY EFFICIENCY IN TREATING DISORDERS OF THE CENTRAL HEMODYNAMIC AT COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Sadchikov D.V., Zeulina E.E.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: zeulina@list.ru

The article is devoted to the analyses of intensive therapy in treating disorders of the central hemodynamic at community-acquired pneumonia. There were figured out the types of the central hemodynamic due to the cardiac index data, that corresponds to the two main types, hyperkinetic and hypokinetic. The noticeable fact is that survived patients showed the hyperkinetic type of central hemodynamic disorder, while those who died demonstrated the hypokinetic one. The significant percentage of the in the group under study defines the necessity of a new approach in intensive therapy in treating disorders of the central hemodynamic at community-acquired pneumonia, that further on will let improve the treatment results and decrease the adverse outcomes percentage. The study made it possible to establish the types of central hemodynamic impairments in the groups under investigation. The results suggest that intensive therapy of central hemodynamic impairments with application of catecholamines of non-selective action leads to severe impairments of hemodynamics, while differentiated support with catecholamines allows to improve the effects of intensive therapy and to reduce the incidence rate of unfavourable outcomes.

Keywords: community-acquired pneumonia, types of the central hemodynamic, intensive therapy

Внебольничная распространенная пневмония (ВРП) – часто встречающаяся инфекционная патология респираторных отделов дыхательных путей с высоким уровнем заболеваемости в РФ от 4,14 до 15%. Обязательным элементом интенсивной терапии (ИТ) ВРП является респираторная поддержка. Однако коррекция газообменных функций легких проводится без оценки их участия в инактивации катехоламинов, которые используются в ИТ, так как дисфункция центральной гемодинамики (ЦГ) является постоянным спутником ВРП и развивается с первых часов заболевания. При этом спектр нарушений ЦГ многообразен и зависит от тяжести течения заболевания и нередко определяет прогноз и исход больных пневмонией. Проведены многочисленные научные исследования у разных категорий пациентов, направленные на оценку типа нарушения ЦГ на основе анализа основных гемодинамических параметров с разработ-

кой формализованных схем медикаментозной коррекции [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Однако у больных ВРП подобные исследования малочисленны и противоречивы. Поэтому ИТ нарушений ЦГ у больных ВРП проводится упрощенно, без учета основных механизмов регуляции артериального давления (АД) – сердечного индекса (СИ) и индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС). Данное обстоятельство послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – провести анализ интенсивной терапии нарушений центральной гемодинамики у больных внебольничной распространенной пневмонией в ретроспективной группе исследования.

Материалы и методы исследования

В исследование вошло 56 пациентов, находившихся в ОРИТ ГУЗ «СОКБ» с ноября 2009 по декабрь 2011 гг. Группа больных была разделена на две

подгруппы – первая (выжившие) ($n = 26$) и вторая (умершие) ($n = 30$). Средний возраст больных 46 лет. Средний койко-день пребывания в ОРИТ $12 \pm 1,4$. Больные достоверно не отличались по возрасту, антропометрическим данным, характеру и степени тяжести ВРП. У больных ИТ гемодинамических нарушений проводилась по трем общепринятым типам нарушения ЦГ, основанных на изменениях СИ (гипокинетический, эукинетический, гиперкинетический).

Критерии включения больных в исследование: возраст 18–74 лет; ВРП; острая дыхательная недостаточность (ОДН); нарушение ЦГ, требующее гемодинамической поддержки. **Критерии исключения:** возраст ≤ 18 лет или ≥ 74 лет; пациенты с нозокомиальной пневмонией; с первичной сердечной недостаточностью; с хроническими заболеваниями легких; тяжелой эндокринной патологией (сахарный диабет, ожирение II ст. и выше).

На основании анализа медицинской документации и в соответствии с разработанной картой обследования больного ВРП проведено сравнительное изучение показателей ЦГ, степени разобщения В-П отношений в легких, острой воспалительной эндотоксемии (ОВЭ), кроме того, больным проводилось стандартное клиническое обследование. Лабораторные исследования включали стандартные клинические и биохимические анализы крови и мочи.

Острый воспалительный ответ оценивали по критериям Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), пересмотренных комитетом по сепсису Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции в 2004 г.

Вид пневмонии определялся согласно Российским национальным рекомендациям по внебольничной пневмонии (2009 г.). В основу классификации степени распространения воспалительной инфильтрации легочной ткани при ВРП заложены клинкоморфологические признаки, без учета топографо-анатомического деления легких, который явился основой классификации степени распространенности ВРП [7]. К распространенным формам пневмонии целесообразнее отнести следующие формы:

- диффузная пневмония – воспалительный процесс выходит за пределы одной доли, но не охватывает легкое в целом;
- односторонняя пневмония – воспалительный процесс охватывает целое легкое;
- тотальная пневмония – воспалительный процесс охватывает оба легких.

Тяжесть пневмонии оценивали по шкале ДОП [Гельфанд Б.Р. и соавт, 2007].

ОВЭ оценивали с позиций диагностики тяжести критического состояния и синдрома множественных органных дисфункций (СМОД) по шкале Sepsis-related Organ Failure Assessments Score J. Vincent, 1996 (SOFA).

Исследование функции внешнего дыхания включало изучение кислотно-основного гомеостазиса и газового состава венозной и артериальной крови с использованием газового анализатора Ciba Corning 238 Blood Gas Analyzer/Detector (Германия). Венозная кровь забиралась из катетера, установленного в подключичной вене, артериальная – из кубитальной артерии. Всем больным проводилась пульсоксиметрия (SpO_2). Определялась величина активной реакции раствора (рН), парциальное напряжение кислорода в артериальной (PaO_2) и венозной (PvO_2), парциальное напряжение углекислого газа в артериаль-

ной крови ($PaCO_2$), сатурация артериальной (SaO_2) и венозной крови (SvO_2).

Оценку структурно-функциональных параметров сердца и сосудов осуществляли путем ЭхоКГ на ультразвуковом сканере Medison ECO 7 фирмы Samsung (Корея) датчиками с частотой 1,5–4,0 МГц в режимах М и В сканирования по стандартной методике [Рыбакова М.К., 2008]. Регистрацию внутрисердечных потоков осуществляли с помощью постоянной и импульсной Дп-ЭхоКГ и цветного сканирования по методике L. Halle, B. Angelsen (1985). Исследовали максимальный поперечный разрез левого предсердия, конечно-диастолический размер правого и левого желудочков, конечно-систолический размер правого и левого желудочков, с расчетом ударного объема (УО) и систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Регистрировали число сердечных сокращений (ЧСС), пульс, артериальное давление (АД), измеряемое по методу Короткова Н.С. (1905 г.). По общепринятым формулам рассчитывали УО, сердечный выброс (СВ), СИ, СДЛА, индекс доставки кислорода ($ИДО_2$), индекс потребления кислорода ($ИПО_2$), АДср, сосудистый внутрилегочный венозный шунт (Qs/Qt).

Основные этапы клинко-функционально-биохимического исследования больных ВРП: I этап – при поступлении в ОРИТ; II – первые шесть часов ИТ; III – третьи сутки ИТ; IV этап – седьмые сутки ИТ.

ИТ нарушений ЦГ у больных в обеих подгруппах включала кардиотоническое средство негликозидной структуры – дофамин и α и β адреномиметик – адреналин. У больных первой подгруппы (выжившие) изначально применяли дофамин в возрастающей дозе до 20 мг/кг/мин. При отсутствии эффекта добавляли адреналин в дозе 0,2–0,25 мкг/кг/мин, с последующим прекращением введения дофамина – в случае благоприятного течения ВРП. В исследуемой группе критерий эффективности гемодинамической поддержки являлся СИ.

Статистический анализ данных включал методы описательной статистики (среднее (M) \pm стандартная ошибка (m)). Проверку данных на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью критерия Колмогорова А.Н. – Смирнова Н.В. (1963). В том случае, если распределение соответствовало нормальному, для оценки достоверности различий между выборками использовали параметрический критерий Стьюдента, в противном случае – непараметрический критерий Вилкосона Ф. – Манна Х.Б. – Уитни Д.Р. (1945). Для определения взаимосвязи между исследуемыми параметрами применяли корреляционный анализ с использованием рангового t -критерия Ч. Спирмена [10]. Обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия между выборками считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой подгруппе больных (выжившие) тип нарушения ЦГ был по гиперкинетическому 26 (46%), во второй (умершие) по гипокинетическому 30 (54%).

У 26 больных первой подгруппы при поступлении в ОРИТ отмечалось очевидное преобладание резистивных показателей ЦГ над объемными, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели ЦГ, В-П отношений в легких и ОВЭ у выживших больных (M ± m)

Показатели	Этапы исследования			
	I	II	III	IV
СИ, л/мин/м ²	4,6 ± 0,52	3,7 ± 0,4	3,5 ± 0,42*	3,1 ± 0,38
ЧСС, мин	138	124	112*	100
АДср., мм рт.ст.	65,8 ± 5,9	72,9 ± 6,6	94,5 ± 9*	98,7 ± 9,4
ИДО ₂ , мл/л/м ²	746,4 ± 88,4	703,2 ± 84,4	700,1 ± 80,2*	653 ± 72,3
ИПО ₂ , мл/л/м ²	414,4 ± 48,8	333 ± 40	258 ± 34,5*	212 ± 30,1
СДЛА, мм рт.ст.	45,4 ± 5,5	40,2 ± 3,6	34,2 ± 4,1*	30,2 ± 3,3
Qs/Qt, %	31,4 ± 3,8	29,7 ± 2,7	25,4 ± 2,5	16,7 ± 2**
РаО ₂ , мм рт.ст.	43,8 ± 5,3	51,3 ± 6,2	77,6 ± 10,5*	91,2 ± 11
РаСО ₂ , мм рт.ст.	54,3 ± 6,5	47,2 ± 5,6	40,6 ± 4,9*	38,5 ± 4,4
FiO ₂ , %	21	60	60	30
SpO ₂ , %	76,4 ± 8,1	88,3 ± 9,6	92,7 ± 10,1*	96 ± 11
Баллы ДОП	9,5 ± 1,2	8,6 ± 1	7,4 ± 0,8	5,3 ± 0,6**
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	19,5 ± 3	21,5 ± 3,4	14,6 ± 2,2	12,5 ± 2
ЛИИ, у.е.	9,6 ± 0,87	8,8 ± 0,79	6,5 ± 0,6*	2,0 ± 0,2
Баллы SOFA	15,3 ± 1,8	22,8 ± 2,9	20,7 ± 2,5	9,8 ± 0,9**

Примечания: I этап – при поступлении в ОРИТ; II – первые шесть часов ИТ; III – третьи сутки ИТ; IV этап – седьмые сутки ИТ.

*, ** – достоверные различия средних $p < 0,05$ по сравнению с I этапом.

Гиперкинетический тип нарушения ЦГ сопровождался повышением СИ, ИДО₂, ИПО₂ ($p < 0,05$). Нарушения В-П отношений в легких были связаны с артериальной гипоксемией и увеличением Qs/Qt. Клинически отмечалось тахипноэ, диффузный цианоз кожного покрова, угнетение сознания. ОВЭ выражалась лейкоцитозом с п/я сдвигом, высоким значением ЛИИ, гипертермией до 38,7°С. Учитывая клинику ОДН и данные газового состава артериальной крови, больные переводились на ИВЛ режим CMVc FiO₂ 60%. В качестве гемодинамической поддержки применяли дофамин, без должного эффекта ($p > 0,05$), в связи с чем подключали адреналин с прекращением введения дофамина. Отмечалась стабилизация АДср. за счет снижения СИ, урежения ЧСС, нормализации значений ИДО₂ и ИПО₂ соответственно ($p < 0,05$). Однако сохранялись тяжелые нарушения В-П отношений в легких, в виде артериальной гипоксемии и высоких значений Qs/Qt, за счет тяжелого течения пневмонии, о чем свидетельствовали баллы по шкале ДОП.

На третьи сутки ИТ у больных отмечалась стабилизация ЦГ, как в виде снижения СИ и урежения ЧСС ($p < 0,05$), так и восстановления нарушенных В-П отношений в легких, что выражалось в снижении Qs/Qt, СДЛА и увеличении РаО₂ и SpO₂ ($p < 0,05$).

Регресс воспалительного процесса в легких по шкале ДОП позволил перевести больных на режим SIMV и снизить FiO₂ до 40%.

На седьмые сутки ИТ у больных отмечался переход гиперкинетического типа ЦГ в эукинетический, что выражалось снижением СИ на 2,7% ($p < 0,05$). Восстановление нарушенных В-П отношений в легких выражалось снижением Qs/Qt на 14,7% и РаСО₂ на 3,2%, СДЛА на 5%, увеличением РаО₂ на 12%, SpO₂ на 7% ($p < 0,05$), на фоне уменьшения ОВЭ в виде снижения ЛИИ на 4% и баллов по шкале ДОП на 4% ($p < 0,05$). На 10-е сутки ИТ больные в удовлетворительном состоянии были переведены в отделение пульмонологии.

Таким образом, у больных первой подгруппы (выжившие) гемодинамическая поддержка нарушений ЦГ основывалась на СИ, без учета сосудистого компонента, что изначально усугубило артериальную гипоксемию, за счет разобщения В-П отношений в легких и газообмена в целом.

Результаты исследований 30-ти больных второй подгруппы (умершие) имели следующие особенности, которые представлены в табл. 2.

При поступлении больных в ОРИТ нарушение ЦГ соответствовало гипокинетическому типу. Наблюдалась артериальная гипоксемия по причине снижения СИ,

ИДО₂, ИПО₂ и гипертензии МКК. SpO₂ не определялась. Отмечалось выраженное нарушение В-П отношений в легких, вследствие увеличения Qs/Qt и тяжелой артериальной

гипоксемии. Стоит отметить, что при поступлении в ОРИТ больным проводилась ИВЛ, которая после контроля газов артериальной крови была продолжена в режиме CMV.

Таблица 2

Показатели ЦГ, В-П отношений в легких и ОВЭ у умерших больных (M ± m)

Показатели	Этапы исследования		
	I	II	III
СИ, л/мин/м ²	2,1 ± 0,18	2,3 ± 0,22	2,3 ± 0,22
ЧСС, мин	141	142	132
АДср., мм рт.ст.	55,5 ± 6,9	67,5 ± 8,1	66,8 ± 8
ИДО ₂ , мл/л/м ²	599 ± 58	703,2 ± 74,4	700,1 ± 73,2
ИПО ₂ , мл/л/м ²	288 ± 38,3	333 ± 40	358 ± 41,5
СДЛА, мм рт.ст.	48,5 ± 7,4	47,2 ± 7,1	44,2 ± 7,1
Qs/Qt, %	32,4 ± 4,9	33,6 ± 5,1	33,6 ± 5,1
PaO ₂ , мм рт.ст.	34,5 ± 5,2	30,5 ± 4,6	32,6 ± 4,9
PaCO ₂ , мм рт.ст.	60,5 ± 9,1	62,9 ± 10,1	58,6 ± 8,9
FiO ₂ , %	21	80	100
SpO ₂ , %	76,4 ± 9	76,4 ± 9	72,7 ± 8,7
Баллы ДОП	9,5 ± 1,2	9,6 ± 1,3	9,4 ± 0,9
СОЭ, мм/ч	45 ± 7,2	42,6 ± 6,7	44,5 ± 7,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	12,7 ± 1,2	21,5 ± 3,2	22,6 ± 3,4
ЛИИ, у.е.	10,6 ± 0,9	9,8 ± 0,79	9,5 ± 0,6
Баллы SOFA	15,3 ± 1,8	22,8 ± 2,9	20,7 ± 2,5

Примечания: I этап – при поступлении в ОРИТ; II – первые шесть часов ИТ; III – третьи сутки ИТ.

Обращала внимание гипозергическая реакция иммунитета у больных. С целью стабилизации ЦГ и поддержания эффективного перфузионного давления применяли дофамин в комбинации с адреналином. Однако положительной динамики не отмечалось. Сохранялась тяжелая артериальная гипотензия, гипоксемия, несмотря на увеличение FiO₂ до 80% (p > 0,05).

На третьи сутки ИТ у больных сохранялись артериальная гипотензия и тяжелая артериальная гипоксемия, тяжелые нарушения В-П отношений в легких, больные умирали от СМОДа.

Выводы

1. У больных внебольничной распространенной пневмонией центральная гемодинамика нарушается во всех случаях. При этом у выживших больных тип нарушения центральной гемодинамики характеризуется большей величиной сердечного индекса, тогда как у умерших больных наблюдался низкий сердечный индекс.

2. Интенсивная терапия нарушений центральной гемодинамики у больных с внебольничной распространенной пневмонией должна учитывать основные механизмы регуляции артериального давления, что позволит улучшить результаты интенсивной терапии и снизить количество неблагоприятных исходов заболевания у больных.

Список литературы

1. Антонов А.А. Гемодинамика для клинициста (физиологические аспекты). – Аркомис-ПрофиТТ, 2004. – 99 с.
2. Коряков А.В. Гемодинамика большого и малого кругов кровообращения при острой пневмонии у молодых мужчин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 1992. – 19с.
3. Косовских А.А., Гуршев Ю.А., Кан С.А., Лызов А.Н. Центральная гемодинамика при критических состояниях // Общая реаниматология. – 2013. – Т. IX, № 9(1) – С. 18–22.
4. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии / Северный государственный мед. ун-т; под редакцией В.В. Кузькова. – Архангельск: Изд-во Северный государственный мед. ун-та, 2008. – 244 с.
5. Лебединский К.М. Эволюция представлений об оценке преднагрузки сердца // 3 Беломорский симпозиум:

тезисы лекции (Архангельск, 25–26 июня 2009 г.). – Архангельск, 2009. – С. 76–78.

6. Петрова М.В., Коновалова В.Н., Швырев С.Л. и др. Оценка состояния центральной гемодинамики с помощью информационной системы ИНТЕРИС // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 47–55.

7. Столярова Н.А. Интенсивная терапия острой распространенной пневмонии на основе гемодинамической разгрузки малого круга кровообращения: дис. канд. мед. наук. – Саратов.. 2005. – С. 45–56.

References

1. Antonov A.A. *Khemodinamika dlya klinitsista (fiziologicheskie aspekty)* [Hemodynamics for the clinician (physiological aspects)]. Arkomis-Profitt, 2004. 99 p.

2. Koryakov A.B. *Khemodinamika bolshogo i malogo krugov krovoobrascheniya pri ostroy pnevmonii u molodykh muzhchin*: [Hemodynamics of large and small circulation in acute pneumonia in young men]: Author. dis. cand. honey. Sciences. Vladivostok, 1992. 19 p.

3. Kosovskikh A.A., Gurshev Yu.A., Kahn S.A., Lyzlov A.N. *Khemodinamika pri kriticheskikh sostoyaniyax* [Central hemodynamics in critical conditions] // General resuscitation 2013 T. IX, no. 9 (1) pp. 18–22.

4. *Invazivnyy monitoring khemodinamiki v intensivnoy terapii i anesteziologii* / [Invasive hemodynamic monitoring in the intensive care and anesthesiology] / Northern State honey. Univ; [Edited by VV Kuzkova]. Arkhangelsk: Publishing House of the Northern State honey. University Press, 2008. 244 p.

5. Lebedinsky K.M. *Evolyutsiya predstavleniy ob otsenke prednagruzki serdts.a* [Evolution of the assessment of preload heart] // 3 White Sea-sky symposium abstracts lectures (Arkhangelsk, 25–26 June 2009). Arkhangelsk, 2009. pp. 76–78.

6. Petrova M.V., Konovalov V.N., Shvyrev S.L.. *Otsenka sostoyaniya tsentralnoy khemodinamiki s pomoshchyu informatsionnoy sistemy INTERIS* [Evaluation of the central hemodynamics using information system Interisuet] // Russian Medical Journal. 2009. no. 3. pp. 47–55.

7. Stolyarova N.A. *Intensivnaya terapiya ostroy rasprostranennoy pnevmonii na osnove khemodinamicheskoy razgruzki malogo kruga krovoobrascheniya* [Intensive therapy of acute pneumonia on the basis of common hemodynamic unloading of the pulmonary circulation]: Dis cand. honey. Sciences. Saratov. 2005. pp. 45–56.

Рецензенты:

Пригородов М.В., д.м.н., доцент кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Кулигин А.В., д.м.н., профессор кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 16.12.2014.

УДК [616-001.17+617-022]:576.8.073.3

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ
КУЛЬТИВИРУЕМЫМИ И НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫМИ БАКТЕРИЯМИ
PSEUDOMONAS AERUGINOSA НА ФОНЕ ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ****Сахаров С.П., Козлов Л.Б.***ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Тюмень, e-mail: kozlov@tyumsma.ru*

Изучено влияние транслокации культивируемых и некультивируемых бактерий на развитие инфекционного процесса на фоне ожоговой болезни у кроликов породы шиншилла. Проведены клинические наблюдения и микробиологические исследования по выявлению циркуляции микробных популяций в организме экспериментальных животных после подкожного введения кроликам культивируемых и некультивируемых бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* на фоне ожоговой травмы. Для заражения животных использовали смесь бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* в концентрации 10⁵ степени микробных клеток. Выявлены различия в клиническом течении ожоговой болезни в результате циркуляции в организме животных культивируемых и некультивируемых бактерий *P. aeruginosa*, а также транслокации *E. coli* из кишечника животных во внутренние органы, проявляющиеся, прежде всего, в сроках развития инфекционного процесса с летальным исходом. Наблюдались транслокации бактерий из подкожных локусов и кишечника животных. Культивируемые бактерии вызывали гибель лабораторных животных на 12–14 сутки, а некультивируемые бактерии – в течение первых четырех суток с признаками поражения головного мозга. Выявленные сроки транслокации бактерий определяют тактику проведения лечебно-профилактических мероприятий у больных с тяжелой термической травмой.

Ключевые слова: транслокация бактерий, культивируемые и некультивируемые бактерии, ожог, инфекционный процесс

**EXPERIMENTAL INFECTION CAUSED BY THE CULTIVATED
AND UNCULTIVATED BACTERIA OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA
ON BACKGROUND OF AMBUSTIAL TRAUMA****Sakharov S.P., Kozlov L.B.***GBOU VPO «Tyumen state medical academy» Russian Ministris of Health,
Tyumen, e-mail: kozlov@tyumsma.ru*

Influence of a translocation of the cultivated and not cultivated bacteria on development of infectious process against a burn disease at rabbits of breed «chinchilla» is studied. Clinical observations and microbiological researches on identification of circulation of microbial populations in an organism of experimental animals after hypodermic introduction to rabbits of the cultivated and not cultivated bacteria of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* against a burn trauma are conducted. For infection of animals of an ispolzovada an admixture of bacteria of *P. aeruginosa* and *S. aureus* in concentration of 10⁵ degrees of microbial cells. In differences in a clinical current of a burn disease as a result of circulation in an organism of animals of the cultivated and not cultivated *P. aeruginosa* bacteria, and also *E. coli* translocation from an intestine of animals in the internals which are shown, first of all, in terms of development of infectious process with a lethal outcome are taped. The translocation of bacteria from hypodermic locuses and an intestine of animals was observed. The cultivated bacteria caused death of laboratory animals for 12–14 days, but not cultivated bacteria within the first four days with brain lesion signs. The taped terms of a translocation of bacteria define tactics of carrying out treatment-and-prophylactic actions at patients with a severe thermal injury.

Keywords: translocation of bacteria, cultivated and uncultivated bacteria, burn, infectious process

В общей структуре травматизма по данным ВОЗ ожоги занимают третье место в мире. Ежегодно в развитых странах регистрируется 290–300 ожогов на 100 тыс. населения. В Российской Федерации ежегодно около 500 тыс. населения получают ожоги, в том числе 29–46% из них нуждаются в госпитализации [1, 2, 3], в 5–7% случаев причиной гибели пациентов является патология головного мозга [4, 5]. Удельный вес детей, пострадавших от термической травмы, составляет 13,8–75,3% с высоким процентом летальности [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Одной из ос-

новных причин высокой летальности при ожоговой болезни является возникновение генерализованной инфекции с последующим развитием полиорганной недостаточности [12, 13, 14, 15].

В связи с развитием полиорганного патологического процесса, отсутствием единой тактики лечения инфекционных осложнений, возникающих при ожоговой болезни, возникает необходимость более детального изучения влияния патогенной и условно патогенной микрофлоры на развитие патологического процесса при ожого-

вой болезни и совершенствования методов лечения пациентов с тяжелой термической травмой.

Цель исследований. На модели кроликов породы «шиншилла» изучить динамику развития инфекционного процесса, вызванную культивируемыми и некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы.

Задачи

1. В опытах на кроликах породы шиншилла выявить особенности течения инфекционного процесса, вызванного культивируемыми и некультивируемыми бактериями *P. aeruginosa* и *S. aureus*, на фоне ожоговой травмы, на основании клинических, микробиологических и гистологических исследований.

2. На модели экспериментальных животных, кроликов породы шиншилла, изучить влияние динамики транслокации культивируемых и некультивируемых бактерий на развитие инфекционного процесса.

3. Выявить особенности патологических изменений в организме лабораторных животных, вызванных культивируемыми и некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы.

Материалы и методы исследований

Динамику транслокации микробных популяций изучали в организме кроликов породы шиншилла. Под наблюдением находилось 2 группы животных по 16 кроликов в каждой группе. Одной группе животных на фоне ожоговой травмы вводили подкожно смесь культивируемых бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* в концентрации 10^5 степени микробных клеток, а другой – некультивируемые бактерии *P. aeruginosa* и *S. aureus* в такой же концентрации. После предварительного наркоза по методике, предложенной А.В. Разиной [16], животным наносили термическую травму. Поверхность спины и боковые поверхности туловища кроликов погружали в водяную баню на 10 с при температуре 90°C . Кролики получали ожоговую травму со степенью поражения ШАБ. На ожоговой поверхности кроликов фиксировали перевязочный материал [17]. Средняя масса тела кроликов в исследуемых группах животных составила $2262,5 \pm 28,4$ и $2386,7 \pm 48,5$ грамм, а ожоговая поверхность – $15,98 \pm 0,53$ и $17,29 \pm 0,4\%$ площади поверхности тела соответственно.

Для заражения кроликов использовали культуры бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*, выделенные от больных, находящихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ ТО «Областной клинической больницы № 1» г. Тюмени. Идентификацию бактерий проводили по общепринятым методикам, используя двухтомное руководство по определению бактерий [18]. Микробиологические исследования проводили в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследований, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Некульти-

руемые бактерии получали по методике, предложенной Л.Б. Козловым с соавт., используя хладостат [19, 20].

Опыты на кроликах проводили в виварии ФГБОУ ВПО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья». Здоровых кроликов содержали в клетках в соответствии с требованиями санитарных правил (Утв. Главным государственным санитарным врачом № 1045-73).

Для выявления преморбидного фона за кроликами до проведения опыта наблюдали в течение 21 дня. После карантина кроликов помещали в экспериментальные клетки собственной конструкции [21] и в течение 3 дней наблюдали за животными (процесс адаптации животных к новым клеткам). В виварии поддерживали температуру воздуха $24-26^{\circ}\text{C}$ в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 и требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, выводу их из эксперимента и последующей утилизации.

В период эксперимента за кроликами проводили наблюдение в течение 21 дня. У погибших животных проводили вскрытие и исследование следующих органов: почек, легких, печени и головного мозга. Определяли в органах концентрацию культивируемых бактерий. Из органов готовили гистологические срезы и определяли наличие патологических изменений в органах. Для гистологических исследований внутренние органы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Гистологические срезы готовили методом заморозки и заливки в парафин. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, суданом III (выявление капель жира), по Рого, Бесту (выявление гранул гликогена), скопление фибрина определяли по методу Д.Д. Зербино.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью компьютерной программы Statistika v 6.0, с использованием средней арифметической ошибки ($M \pm m$). Все полученные данные статистически обрабатывали с определением критерия t Стьюдента и Вилкоксона – Манна – Уитни. Корреляционный анализ некоторых данных провели с помощью программного комплекса «Microsoft Excel-97» для IBM PC с вычислением коэффициента корреляции и его ошибки.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ проведенных исследований показал, что наблюдались существенные отличия в сроках гибели животных после подкожного введения культивируемых и некультивируемых бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* на фоне ожоговой травмы (рис. 1). Гибель животных после введения некультивируемых бактерий наблюдалась в период с 18 часов по 13 сутки и достигала 87,5% от числа животных взятых в опыт. Четыре кролика погибло в течение 23-х часов. Через 56 часов погибало 62,5% животных. После введения культивируемых бактерий гибель животных регистрировалась с 12 по 15 день после термической травмы. Погибало 75,0% животных.

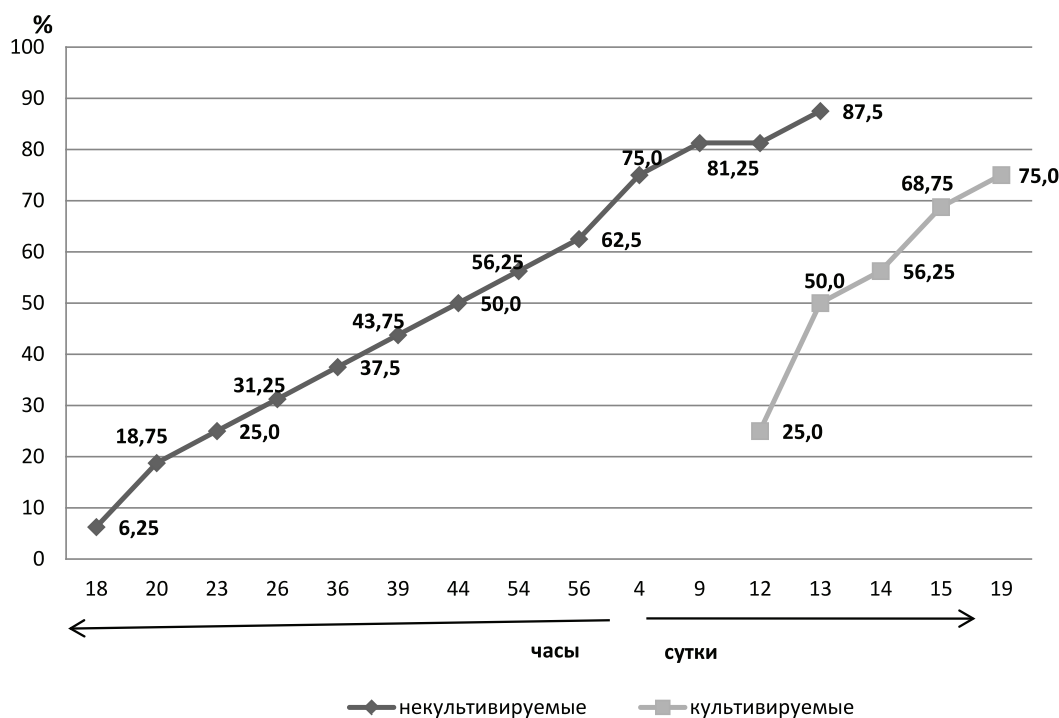


Рис. 1. Динамика гибели животных после подкожного введения культивируемых и некультивируемых бактерий *S.aureus* и *P.aeruginosa* на фоне ожоговой травмы

Микробиологические исследования внутренних органов животных показали, что у кроликов, погибших с 1 по 4 день после введения некультивируемых бактерий, инфекционный процесс был вызван культивируемыми бактериями *P. aeruginosa*. В печени кроликов, погибших в первый день инфекционного процесса, концентрация культивируемых *P. aeruginosa* составила $2,04 \pm 0,3 \cdot 10^3$ микробных клеток в 1 мл, а к 4-му дню болезни достигла $1,6 \pm 0,06 \cdot 10^8$ микробных клеток в 1 мл. Культивируемые бактерии *S. aureus* и *E. coli* в печени в течение первых суток выделить не удалось. Аналогичная тенденция увеличения концентрации *P. aeruginosa* отмечалась в легких и почках.

Микробиологические исследования внутренних органов животных после введения культивируемых бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* на фоне ожоговой травмы показали, что в органах животных происходило увеличение концентрации *P. aeruginosa* в острой стадии ожоговой болезни.

У кроликов, погибших после подкожного введения культивируемых бактерий на фоне ожоговой травмы, температура тела повышалась за 4 дня до летального исхода до $39,8-40,7^\circ\text{C}$, что характерно для развития инфекционного процесса.

Отмечались различия в типах температурных кривых у кроликов, инфицирован-

ных некультивируемыми бактериями на фоне термической травмы. У кроликов, погибших на 2–3 сутки, перед гибелью наблюдалось снижение температуры тела до $37,2-37,4^\circ\text{C}$. Гибель кроликов в первые сутки (4 кролика) и снижение температуры тела кроликов перед гибелью характерно для шокового состояния. У кроликов, погибших на 4-е сутки, наблюдалась атипичная лихорадка с большими перепадами температуры в течение суток, достигающими $2-2,5^\circ\text{C}$. Подобная динамика температурной кривой характерна для септических состояний. У животных, погибших на $11,0 \pm 2,5$ сутки, перед гибелью наблюдалось повышение температуры тела до $40,2-40,5^\circ\text{C}$, что характерно для развития генерализованного инфекционного процесса.

Таким образом, температурная кривая у животных, инфицированных некультивируемыми бактериями, свидетельствует о различном патологическом процессе в организме животных в различные периоды ожоговой болезни.

Культивируемые бактерии на фоне ожоговой травмы вызвали клиническую симптоматику поражения желудочно-кишечного тракта на 12–15 день заболевания, а при введении некультивируемых бактерий в первые дни болезни у животных наблюдались симптомы поражения центральной нервной системы, в период с 4 дня болезни

появилась клиническая симптоматика поражения желудочно-кишечного тракта.

При патологоанатомическом вскрытии животных, инфицированных некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы, отмечался отек головного мозга у 4 кроликов (28,6%).

Клиническая симптоматика поражения головного мозга, развитие шокового состо-

яния, гибель животных в течение первых двух суток и отек мозговой ткани при патологоанатомическом вскрытии согласуются с данными гистологических исследований. В гистологических срезах головного мозга погибших животных обнаружены признаки отека мягких мозговых оболочек, их утолщение, разрыхление волокнистых структур (рис. 2).

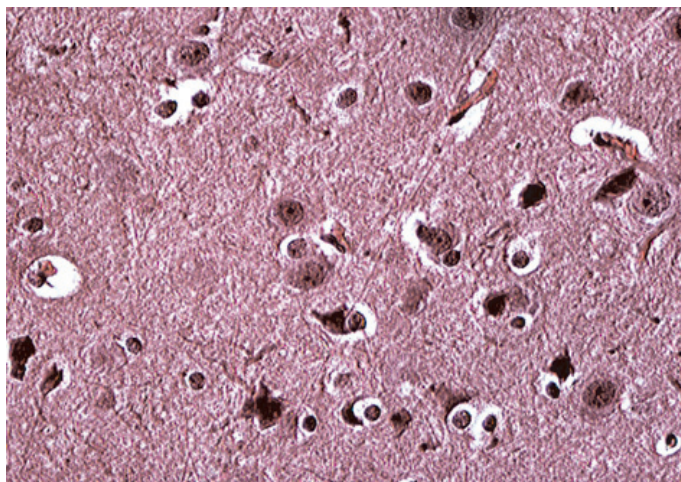


Рис. 2. Периваскулярный и перичеллюлярный отек головного мозга у кролика, погибшего после подкожного введения некультивируемых бактерий на фоне ожоговой травмы. Окр. ГЭ, х 40

В крупных оболочечных сосудах наблюдалось полнокровие, а в мелких – стаз. Наблюдался неравномерно выраженный перичеллюлярный отек мозговой ткани. В эндотелии сосудов наблюдались клетки с набухшими ядрами и со сморщиванием ядра вплоть до пикноза. Накапливались липиды в эндотелии сосудов и адвентициальных клетках. В отделах коры больших полушарий, мозжечка, в полосатом теле, ядрах зрительного бугра, субталамическом ядре Льюиса обнаружены различной формы некробиотические изменения нервных клеток. На рис. 2 видны дистрофически-дегенеративные изменения нервных клеток.

Анализ микробного пейзажа внутренних органов животных, инфицированных культивируемыми и некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы, согласуется с микробным пейзажем выделения культивируемых бактерий от больных с ожоговой болезнью. На ожоговой поверхности и в органах пациентов определялись условно-патогенные и патогенные бактерии, биоопенкообразующие бактерии и их планктонная фракция, на поверхности ожоговой раны уже через 48 часов бактерии *P. aeruginosa* формировали биопленку [22, 23, 24, 25, 26].

В результате проведенных нами исследований установлено, что в различных ста-

диях инфекционного процесса в организме кроликов наблюдались изменения в соотношениях между количеством культивируемых и некультивируемых бактерий (рис. 3).

Непосредственно после введения некультивируемых бактерий при наличии благоприятных условий для размножения бактерий в организме кроликов происходил процесс перехода некультивируемых бактерий в культивируемое состояние. В остром периоде болезни в микробных популяциях преобладали культивируемые бактерии, а в период реконвалесценции происходило снижение в микробных популяциях концентрации культивируемых бактерий и увеличение количества некультивируемых бактерий.

В организме кроликов переход некультивируемых бактерий в культивируемое состояние происходил в течение 2–3 суток. В более поздний период наблюдался переход культивируемых бактерий в некультивируемое состояние под влиянием специфических и неспецифических защитных факторов макроорганизма. Бактерии теряли способность размножаться в различных биологических жидкостях животных. Формировалось определенное количество бактерий с признаками анабиоза.

На развитие патологических процессов в организме кроликов существенное влияние оказывала транслокация бактерий (рис. 4).

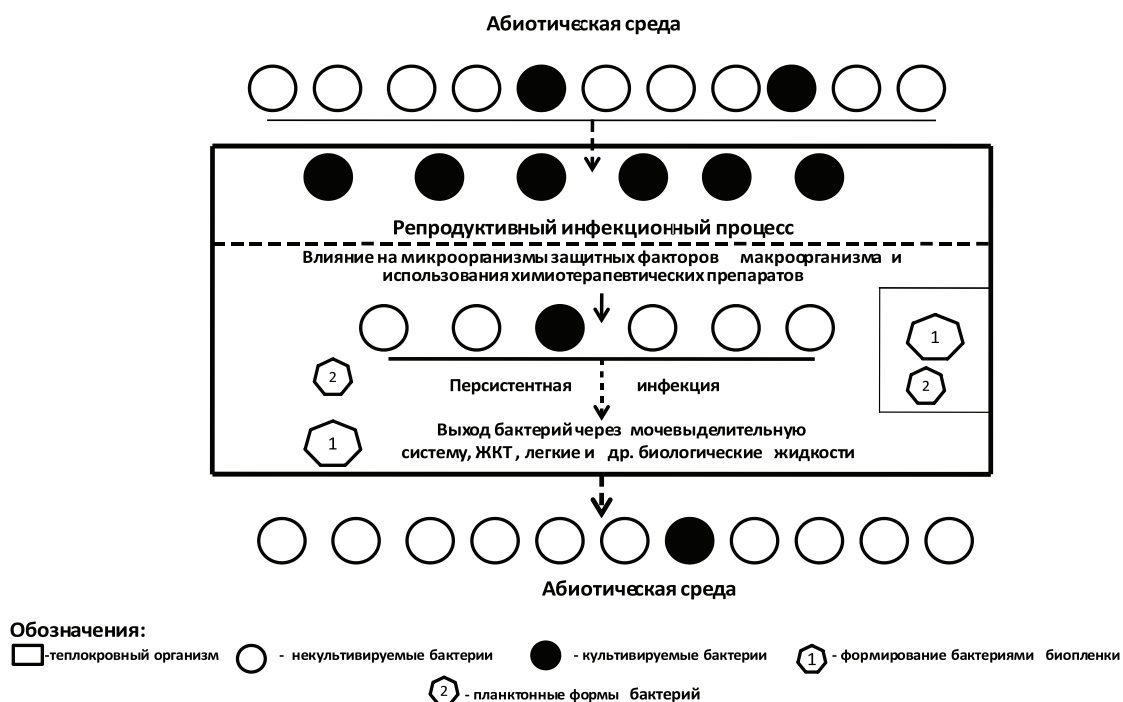


Рис. 3. Принципиальная схема изменчивости биопленкообразующих бактерий *P. aeruginosa* в организме кроликов породы шиншилла

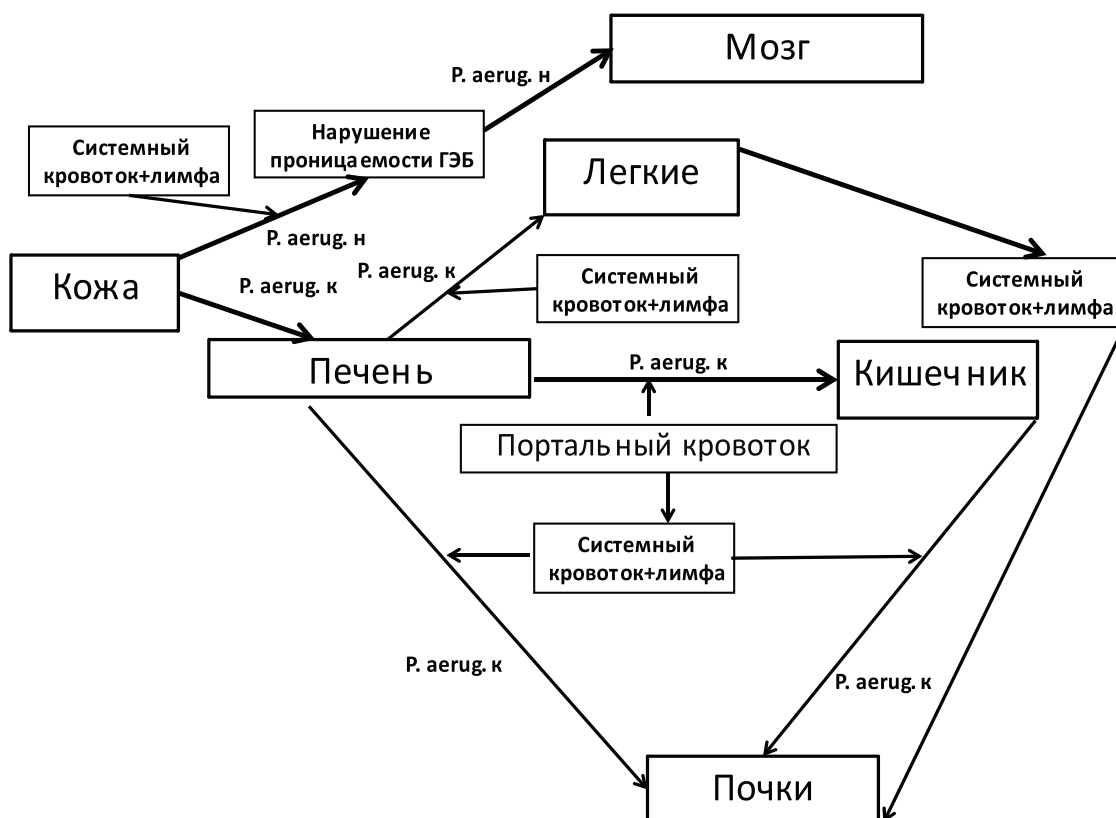


Рис. 4. Динамика транслокации *P. aeruginosa* в организме кроликов породы шиншилла после подкожного введения животным некультивируемых бактерий на фоне ожоговой травмы.
 Обозначения: *P. aerug. н* – некультивируемые бактерии *P. aeruginosa*;
P. aerug. к – культивируемые бактерии *P. aeruginosa*

В течение первых двух суток некультивируемые бактерии *P. aeruginosa* из подкожных локусов при нарушении проницаемости гематоэнцефалитического барьера (ГЭБ) проникали в головной мозг животных.

Через 24–54 часа после подкожного введения некультивируемых бактерий *P. aeruginosa* лабораторным животным наблюдался переход их в культивируемое состояние и проис-

ходила транслокация культивируемых бактерий *P. aeruginosa* в печень из подкожных локусов. Из печени культивируемые бактерии *P. aeruginosa* проникали через портальный кровоток в легкие, почки и в кишечник.

Наличие культивируемых бактерий *P. aeruginosa* в выше перечисленных органах подтверждено результатами микробиологических исследований (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменения концентрации культивируемых *P. aeruginosa* во внутренних органах животных, инфицированных некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы

Сроки микробиологических исследований	Количество бактерий в органах		
	печень	легкие	почки
20–23 часа	$2,04 \pm 0,3 \cdot 10^3$	$3,96 \pm 0,1 \cdot 10^3$	$1,8 \pm 0,05 \cdot 10^3$
4 день	$1,55 \pm 0,06 \cdot 10^8$	$1,7 \pm 0,05 \cdot 10^9$	$7,55 \pm 0,04 \cdot 10^8$
9–13 день	$7,8 \pm 0,1 \cdot 10^9$	$3,6 \pm 0,3 \cdot 10^8$	$3,75 \pm 0,2 \cdot 10^5$
21 день	$5,2 \pm 0,02 \cdot 10^1$	$2,85 \pm 0,14 \cdot 10^1$	$6,3 \pm 0,03 \cdot 10^2$

На 4–13 день болезни кроликов культивируемые бактерии синегнойной палочки начинали переходить в некультивируемое состояние и на 21 день, в стадии реконвалесценции, культивируемые бактерии *P. aeruginosa* в организме животных определялись в количестве 1–2 логарифма. Снижение концентрации культивируемой

P. aeruginosa во внутренних органах животных в стадии реконвалесценции инфекционного заболевания свидетельствовало о переходе бактерий в некультивируемое состояние.

При проникновении *P. aeruginosa* в кишечник наблюдались дегенеративные изменения в слизистой оболочке кишечника (рис. 5).

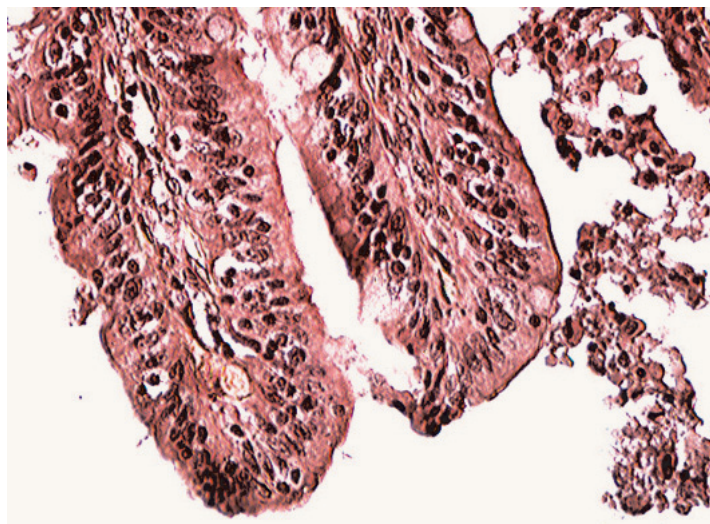


Рис. 5. Отсутствие слизистой оболочки в кишечнике у кролика, инфицированного некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы. Окр.ГЭ х 40

В кишечнике наблюдалось полнокровие сосудов подслизистого слоя и повреждение слизистой оболочки кишечника. В результате поражения кишечника микробами *P. aeruginosa* наблюдалась транслокация кишечной палочки из кишечника во внутрен-

ние органы животного. Подтверждением транслокации *E. coli* во внутренние органы животных служат результаты микробиологических исследований печени, легких и почек животных, погибших на 2–15 день после термической травмы (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения концентрации культивируемой *E. coli* во внутренних органах животных, инфицированных некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы

Сроки микробиологических исследований	Количество бактерий в органах		
	печень	легкие	почки
20–23 часа	0	0	0
4 день	$3,15 \pm 0,04 \cdot 10^6$	0	0
9–13 день	$4,4 \pm 0,4 \cdot 10^4$	$2,4 \pm 0,2 \cdot 10^4$	0
21 день	0	0	0

Обозначения: 0 – культивируемые бактерии в органах не определялись.

В течение первых суток кишечная палочка во внутренних органах не определялась. Через 36 часов после введения некультивируемых бактерий на фоне ожоговой травмы количество культивируемой *E. coli* в печени составило $5,8 \cdot 10^3$ и достигло максимальных показателей к 4 дню болезни кроликов ($3,15 \pm 0,04 \cdot 10^6$). К 9–13 дню количество культивируемой кишечной палочки в печени уменьшилось до $4,4 \pm 0,4 \cdot 10^4$, а к 21 дню болезни, в стадии реконвалес-

ценции, в печени культивируемых *E. coli* выделить не удалось. В почках кишечная палочка не определялась с 9 по 21 день исследования органов животных. Очевидно, в этот период в почках находилась некультивируемая кишечная палочка, то есть в стадии реконвалесценции наблюдался переход культивируемой *E. coli* в некультивируемое состояние.

Процесс транслокации кишечной палочки в организме кроликов представлен на рис. 6.

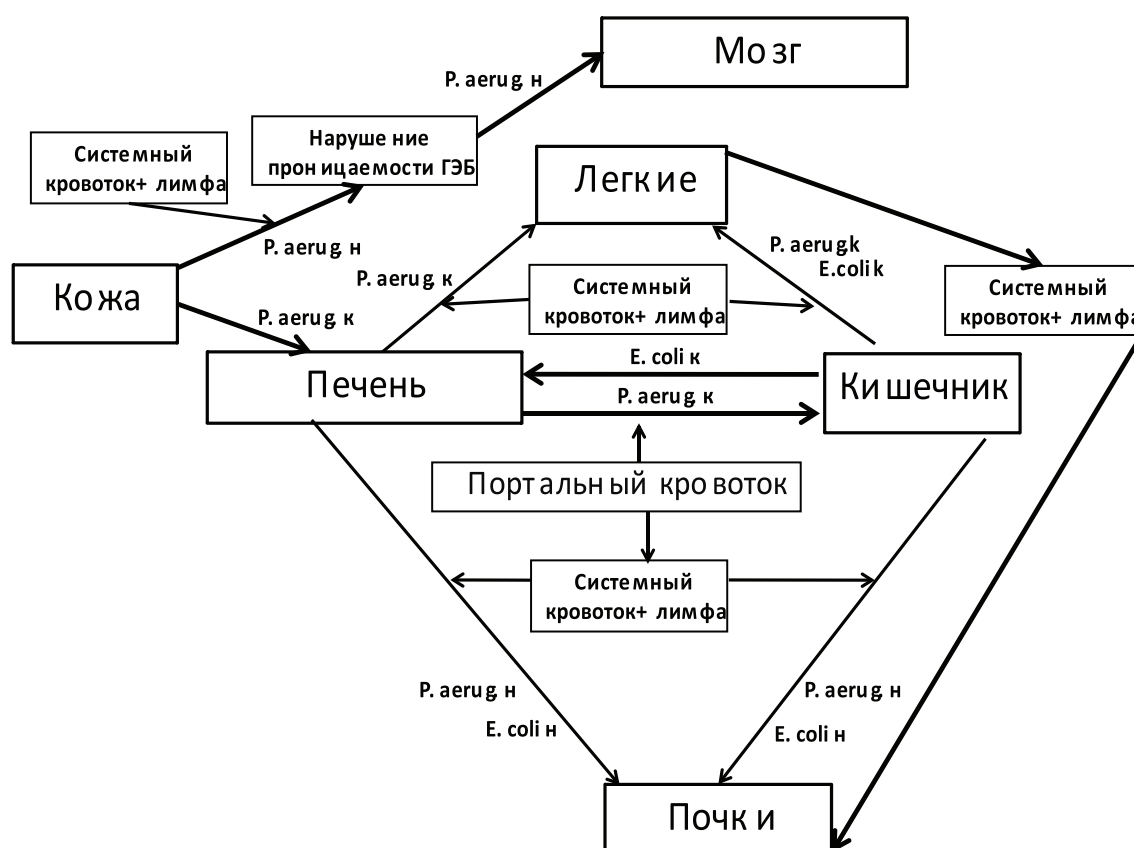


Рис. 6. Транслокация *E. coli* в организме кроликов породы шиншилла в результате повреждения эндотелия кишечника при инфекционном процессе, вызванном некультивируемыми бактериями на фоне ожоговой травмы.

Обозначения: *E. coli* к – культивируемая культура кишечной палочки; *E. coli* н – некультивируемая культура кишечной палочки. *P. aerug. н* – некультивируемые бактерии *P. aeruginosa*; *P. aerug. к* – культивируемые бактерии *P. aeruginosa*

Проведенные исследования на кроликах породы шиншилла показали, что имеются различия в динамике развития инфекционного процесса на фоне ожоговой травмы, вызванного культивируемыми и некультивируемыми бактериями.

При развитии инфекционного процесса, вызванного культивируемыми бактериями

на фоне ожоговой травмы, не наблюдалось поражение головного мозга на основании клинических и гистологических исследований (рис. 7), а транслокация синегнойной палочки и кишечной палочки с развитием инфекционного процесса в организме кроликов наблюдалась в более поздние сроки – на 12–15 день болезни.

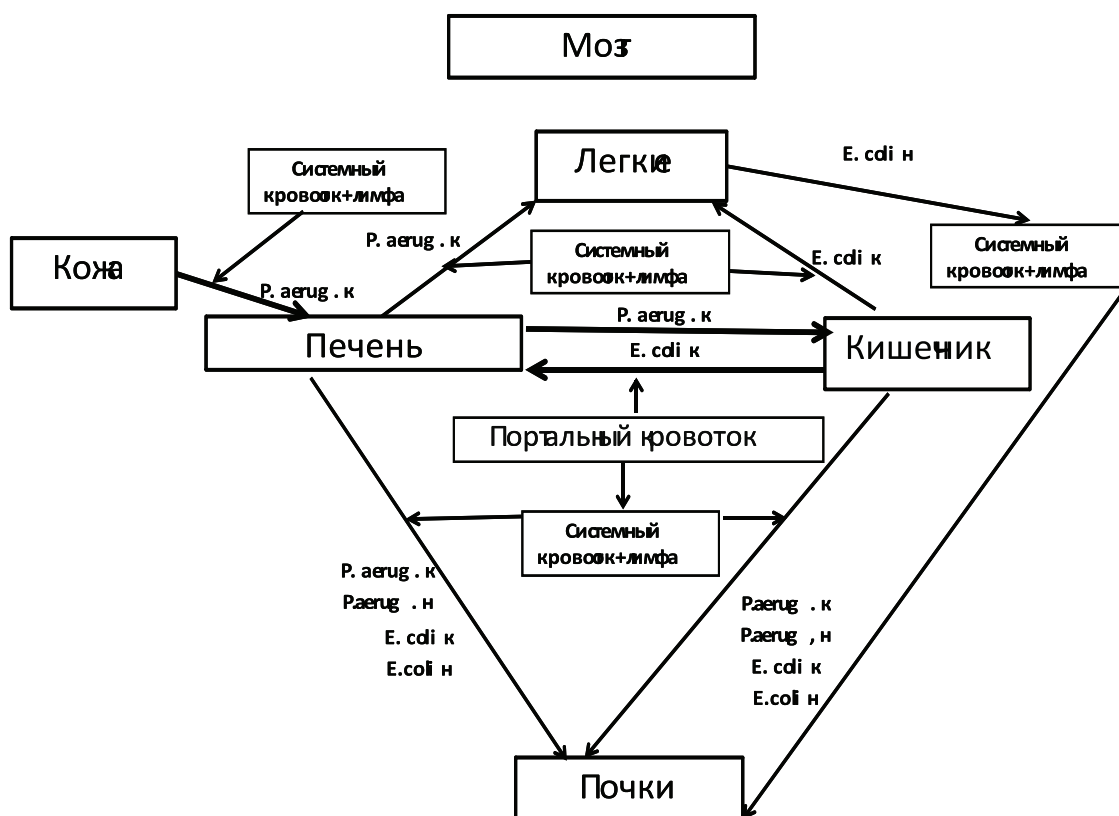


Рис. 7. Транслокация *P. aeruginosa* и *E. coli* в организме кроликов, инфицированных культивируемыми *P. aeruginosa* и *S. aureus* на фоне ожоговой травмы. Обозначения: *P. aerug. н* – некультивируемые бактерии *P. aeruginosa*; *P. aerug. к* – культивируемые бактерии *P. aeruginosa*; *E. coli к* – культивируемая культура кишечной палочки; *E. coli н* – некультивируемая культура кишечной палочки

Результаты проведенных исследований показали, что культивируемая и некультивируемая культуры *S. aureus* в инфекционном процессе не участвовали, очевидно, в результате одностороннего антагонизма между синегнойной палочкой и стафилококком. Возможно, в присутствии синегнойной палочки культура *S. aureus* переходила в некультивируемое состояние.

Результаты наших исследований коррелируют с клиническими наблюдениями И.В. Шлык с соавт. [27]. При обследовании 262 больных, пострадавших от ожоговой травмы, осложненной сепсисом, установлено, что в динамике развития системного

воспалительного ответа у больных с тяжелой термической травмой в начальном периоде болезни ведущую роль играла не только тяжесть термического поражения, но и инфекционный процесс при нарушении иммунной реактивности организма.

Поражение головного мозга при ожоговой болезни наблюдал С.В. Хрулев [28]. На основании морфометрических показателей компьютерных томограмм головного мозга установлены периоды поражения головного мозга: с 1 по 5 и с 16 по 18 день. Именно в эти сроки нами наблюдалась гибель экспериментальных животных и поражение головного мозга, вызванные подкожным

введением некультивируемых бактерий *P. aeruginosa*.

Выводы

1. На основании клинических, микробиологических и гистологических исследований на лабораторных животных ожоговую болезнь следует рассматривать как полиорганное поражение организма с генерализованным инфекционным процессом в результате транслокации культивируемых и некультивируемых бактерий, сопровождающееся развитием токсического шока, сепсиса, поражением головного мозга с высоким процентом летального исхода заболеваний.

2. Культивируемые и некультивируемые бактерии на фоне ожоговой болезни оказывали различное влияние на клиническое течение и патогенез ожоговой болезни у кроликов, проявляющееся, прежде всего, в сроках развития инфекционного и патологического процессов и в возможности поражения головного мозга.

3. На динамику развития инфекционного процесса существенное влияние оказывала транслокация бактерий из подкожных локусов, а также из кишечника животных в результате повреждения слизистой оболочки кишечника возбудителем инфекционного заболевания.

Список литературы

- Алексеев А.А. Актуальные вопросы организации и состояние медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации / А.А. Алексеев, В.А. Лавров // II съезд комбустиологов России, 2-5 июня 2008 г.: сб. науч. тр. – М., 2008. – С. 3–5.
- Алексеев А.А. Проблемы организации и состояние специализированной помощи обожженным в России / А.А. Алексеев, В.А. Жегалов, А.А. Филимонов, В.А. Лавров // Mat. I съезда комбустиологов России. – М., 2005. – С. 3–4.
- Спиридонов Т.Г. Патогенетические аспекты лечения ожоговых ран // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 8–9. – С. 395–399.
- Шаповал, С.Д. Выраженность печеночной недостаточности у больных сепсисом и ее коррекция в системе комплексного лечения // Вестник морской медицины. – 2001. – № 2(14). – С. 23–29.
- Campbell, M.S. Real-time PCR analysis of *Vibrio vulnificus* from oysters / M.S. Campbell, A.C. Wright // Appl. Environ. Microbiol. – 2003. – Vol.69. – № 12. – P. 7137–7144.
- Алексеев, А.А. Актуальные вопросы организации и состояние медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации / Алексеев А.А., Лавров В.А. // II съезд комбустиологов России 2–5 июня 2008 года: сб. науч. трудов. – М., 2008. – С. 3–5.
- Ашкрафт, К.У. Детская хирургия: пер. с англ. Т.К. Немиловой / К.У. Ашкрафт, Т.М. Холдер. – СПб., Хардфорд, 1996. – 1 т. – 384 с.
- Баиров, Г.А. Детская травматология. – СПб.: Изд-во Питер, 2000. – 384 с.
- Воздвиженский С.И. Прогностическое значение изменений иммунной системы у детей с термическими поражениями / С.И. Воздвиженский, А.П. Продеус, Т.С. Астамиров // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: мат. научной конферен., проводимый в рамках международного форума «Человек и травма». Посвящен 55-летию Нижегородского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии. – Нижний Новгород, 2001. – С. 189.
- Карпова, Л.С. Значение гетерогенности респираторно – синциальных вирусных популяций в развитии эпидемиологического процесса / Л.С. Карпова, Т.И. Орлова, Т.И. Карпунин // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1986. – № 4. – С. 67–74.
- Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности, метаболические основы // Вестн. интенсив. терапии. – 1999. – № 2. – С. 5–10.
- Антонов А.Г. Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В. Объединенные диагностические критерии сепсиса у новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т.4. – № 5–6. – С. 113–115.
- Баранов А.А. Неонатология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
- Самсыгина Г.А. Антибактериальная терапия сепсиса у детей. Лекции по педиатрии. – М.: Медицина, 2005. – 524 с.
- Самсыгина Г.А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 35–45.
- Разина А.В. Влияние различных вариантов общей анестезии и операционной травмы на организм: автореф. дис. ... канд. ветерен., наук. – Троицк, 2010. – 26 с.
- Устройство для фиксации перевязочного материала на ожоговой поверхности экспериментального животного: пат. 133721 Рос. Федерации МПК А61D 3/00. Козлов Л.Б. с соавт.; патентообладатель Сахаров С.П., Козлов Л.Б., заявка № 2013119319 от 26.04.2013; опубл. 27.10.2013. Бюл. № 30.
- Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. пер. с англ. / под ред. Дж. Хоулта, Н.Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уилльямс. – М.: Мир, 1997. – Т. 1. – 432 с.; Т. 2 – 368 с.
- Способ выделения некультивируемых бактерий стафилококка: пат. 2470074 Рос. Федерации МПК C12Q 1/04/ Козлов Л.Б. с соавт.; заявитель и патентообладатель Козлов Л.Б., Санников А.Г. – № 2011146052/10; заявл. 14.11.2011; опубл. 20.12.2012. Бюл. № 35.
- Хладотермостат для выделения некультивируемых бактерий: пат. 125888 Рос. Федерации МПК B01L 7/00/ Козлов Л.Б. с соавт.; заявитель и патентообладатель ООО Научно-производственное инновационное предприятие «Тюменский институт микробиологических технологий (НИПИ «ТИМТ»); – № 2012104891/05; заявл. 13.02.2012; опубл. 20.03.2013, Бюл. № 8.
- Устройство для проведения экспериментов на кроликах: пат. 132314 Рос. Федерации МПК A01K 1/03/ Козлов Л.Б. с соавт.; патентообладатель Сахаров С.П., Козлов Л.Б., заявка № 2013119320 от 26.04.2013; опубл. 20.09.2013. Бюл. № 26.
- Алексеев, А.А. Ожоговая инфекция. Этиология, патогенез, диагностика и лечение: монография / А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, В.П. Яковлев – М.: Вузовская книга, 2010. – 416 с.
- Гординская, Н.А. Значение микробиологического мониторинга в реабилитации тяжелообожженных / Н.А. Гординская, С.И. Пылаева, Е.В. Сабирова, Н.В. Абрамова // II съезд комбустиологов России 2–5 июня 2008 года: сб. науч. трудов. – М., 2008. – С. 82–83.
- Роль факторов персистенции и вирулентности при микробиологических изменениях в организме человека / Б.Я. Усвятков и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 58–62.
- Бехало, В.А. Иммунобиологические особенности бактериальных клеток, входящих в состав «медицинских биопленок» / В.А. Бехало, В.М. Бондаренко, Е.В. Сысолятина, Е.В. Нагурская // Микробиология. – 2010. – № 4. – С. 97–107.

26. Козлов, Л.Б. Роль микробных ассоциаций в инфекционной патологии человека / Л.Б. Козлов, С.П. Сахаров, Е.В. Диц // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9. – С. 366–370.

27. Ожоговый сепсис: особенности развития и ранней диагностики / И.В. Шлык, Ю.С. Полушин, К.М. Крылов и др. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2009. – Т. 6. – № 5. – С. 14–24.

28. Хрулев С.В. Ожоговая травма с церебральными осложнениями у взрослых и детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2009. – 30 с.

References

1. Alekseev A.A. Aktualnye voprosy organizatsii i sostoyanie meditsinskoj pomoshhi postradavshim ot ozhogov v Rossijskoj Federatsii / A.A. Alekseev, V.A. Lavrov // *II svezd kombustsiologov Rossii, 2–5 iyunya 2008 g.*: sb. nauch. tr. M., 2008. pp. 3–5.

2. Alekseev A.A. Problemy organizatsii i sostoyanie spetsializirovannoj pomoshhi obozhzhennym v Rossii / A.A. Alekseev, V.A. ZHegalov, A.A. Filimonov, V.A. Lavrov // *Mat. I svezda kombustsiologov Rossii*. Moskva. 2005. pp. 3–4.

3. Spiridonov T.G. Patogeneticheskie aspekty lecheniya ozhogovykh ran / T.G. Spiridonov // *Rus. med. zhurn.* 2002. t. 10, no. 8–9. pp. 395–399.

4. Shapoval S.D. Vyrashennost pechenoj nedostatochnosti u bolnykh sepsisom i ee korektsiya v sisteme kompleksnogo lecheniya / S.D. SHapoval // *Vestnik morskoy meditsiny*.-2001. no. 2(14). pp. 23–29.

5. Campbell M.S. Real-time PCR analysis of *Vibrio vulnificus* from oysters / M.S. Campbell, A.C. Wright // *Appl. Environ. Microbiol.* 2003. Vol. 69. no. 12. pp. 7137–7144.

6. Alekseev A.A. Aktualnye voprosy organizatsii i sostoyanie meditsinskoj pomoshhi postradavshim ot ozhogov v Rossijskoj Federatsii / Alekseev A.A., Lavrov V.A. // *II svezd kombustsiologov Rossii 2 5 iyunya 2008 goda*: sb. nauch. trudov. Moskva, 2008. pp. 3–5.

7. Ashkraft K.U. Detskaya khirurgiya / K.U. Ashkraft, T.M. KHolder. Per. s angl. Nemilovoj T.K. SPb., KHardford. 1996. It. 384 p.

8. Bairov G.A. Detskaya travmatologiya / G.A. Bairov. SPb: Izdatelstvo Piter. 2000. 384 p.

9. Vozdvizhenskij S.I. Prognosticheskoe znachenie izmenenij immunnnoj sistemy u detej s termicheskimi porazheniyami / S.I. Vozdvizhenski, A.P. Prodeus, T.S. Astamirov // *Mat. nauchnoj konferen. «Aktualnye problemy travmatologii i ortopedii»*, provodimyj v ramkakh mezhdunarodnogo foruma «Chelovek i travma». Posvyashhen 55-letiyu Nizhegorodskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta travmatologii i ortopedii. Nizhnij Novgorod. 2001. pp.189.

10. Karpova L.S. Znachenie geterogenosti respiratorno siintialnykh virusnykh populyatsij v razvitii ehpidemiologicheskogo protsessa / L.S. Karpova, T.I. Orlova, T.I. Karpukhin // *ZHurn. mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*. 1986. no. 4. pp. 67–74.

11. Lejderman I.N. Sindrom poliorgannoj nedostatochnosti, metabolicheskie osnovy / I.N. Lejderman // *Vestn. intensiv. terapii*. 1999. no. 2. pp. 5–10.

12. Antonov A.G. Bajbarina E.N., Sokolovskaya YU.V. Ob»edinennye diagnosticheskie kriterii sepsisa u novorozhdennykh // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2005. T.4. no. 5–6. pp.113–115.

13. Baranov A.A. Neonatologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. M.: GENOTAR-Media. 2007. 848 p.

14. Samsygina G.A. Antibakterial'naya terapiya sepsisa u detej. Lektsii po pediatrii. M.: Meditsina. 2005. 524 p.

15. Samsygina G.A. Diskussionnye voprosy klassifikatsii, diagnostiki i lecheniya sepsisa v pediatrii // *Pediatriya*. 2003. no. 5. pp. 35–45.

16. Razina A.V. Vliyanie razlichnykh variantov obshej anestezii i operatsionnoj travmy na organizm: avtoref. dis... kand. veteren., nauk. Troitsk. 2010. 26 p.

17. Ustrojstvo dlya fiksatsii perevyazochnogo materiala na ozhogovoj poverkhnosti ehksperimental'nogo zhivotnogo: pat. 133721 Ros. Federatsii MPK A61D 3/00. Kozlov L.B. s soavt.; patentoobladatel Sakharov S.P., Kozlov L.B, zayavka no. 2013119319 ot 26.04.2013; opubl. 27.10.2013. Byul.no. 30.

18. Opredelitel bakterij Berdzhii. V 2-kh t. Per. s angl. / Pod red. Dzh. KHoulta, N. Kriga, P. Snita, Dzh. Stejli, S. Uill'yams. M.: Mir, 1997. T. 1. 432 p.; T. 2 368 p.

19. Sposob vydeleniya nekultiviruemykh bakterij stafilokokka: pat.2470074 Ros. Federatsii MPK C12Q 1/04/ Kozlov L.B. s soavt.; zayavitel i patentoobladatel Kozlov L.B., Sannikov A.G. no.2011146052/10; zayavl. 14.11.2011;opubl.20.12.2012., Byul.no. 35.

20. KHLadotermostat dlya vydeleniya nekultiviruemykh bakterij: pat. 125888 Ros. Federatsii MPK B01L 7/00/ Kozlov L.B. s soavt.; zayavitel i patentoobladatel OOO Nauchno-proizvodstvennoe innovatsionnoe predpriyatie «Tyumenskij institut mikrobiologicheskikh tekhnologij (NPIP «TIMT»)). no. 2012104891/05; zayavl. 13.02.2012; opubl. 20.03.2013, Byul. no. 8.

21. Ustrojstvo dlya provedeniya ehksperimentov na krolikakh: pat. 132314 Ros. Federatsii MPK A01K 1/03/ Kozlov L.B. s soavt.; patentoobladatel Sakharov S.P., Kozlov L.B, zayavka no. 2013119320 ot 26.04.2013; opubl.20.09.2013. Byul. no. 26.

22. Alekseev, A.A. Ozhogovaya infektsiya. EHtiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie: monografiya / A.A. Alekseev, M.G. Krutikov, V.P. YAKovlev M.: Vuzovskayakniga, 2010. 416 p.

23. Gordinskaya, N.A. Znachenie mikrobiologicheskogo monitoringa v reabilitatsii tyazheloobozhzhennykh / N.A. Gordinskaya, S.I. Pylaeva, E.V. Sabirova, N.V. Abramova // *II svezd kombustsiologov Rossii 2 5 iyunya 2008 goda*: sb. nauch. trudov. Moskva, 2008. pp. 82–83.

24. Rol faktorov persistentssii i virulentnosti pri mikroehkologicheskikh izmeneniyakh v organizme cheloveka / B.YA. Usvyatsov i dr. // *ZHurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*. 2006. no. 4. pp. 58–62.

25. Bekhalo, V.A. Immunobiologicheskie osobennosti bakterialnykh kletok, vkhodyashhikh v sostav «meditsinskikh bioplenok» / V.A. Bekhalo, V.M. Bondarenko, E.V. Sysolyatina, E.V. Nagurskaya // *Mikrobiologiya*. 2010. no. 4. pp. 97–107.

26. Kozlov, L.B. Rol mikrobynykh assotsiatsij v infektsionnoj patologii cheloveka / L.B. Kozlov, S.P. Sakharov, E.V. Dits // *Fundamentalnye issledovaniya*, 2013. no. 9. pp. 366–370.

27. Ozhogovyy sepsis: osobennosti razvitiya i rannej diagnostiki / I.V. SHlyk. YU.S. Polushin, K.M. Krylov i dr. // *Vestnik anestezii i reanimatologii*. 2009. T.6. no. 5. pp. 14–24.

28. KHrulev S.V. Ozhogovaya travma s tsebralnyimi oslozhneniyami u vzroslykh i detej: avtoref. dis...kand. med., nauk. Nizhnij Novgorod: 2009. 30 p.

Рецензенты:

Мальчевский В.А., д.м.н., главный научный сотрудник отдела протекторных механизмов репродуктивных систем криосферы, ФГБУН «Тюменский научный центр» (ТюмНЦ) СО РАН, г. Тюмень;

Разин М.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Кировская государственная медицинская академия, г. Киров.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

УДК 618.293-07: 616.15-097

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ НАБОРОВ РЕАГЕНТОВ «ТЕСТ-SRY» И «ТЕСТ-RHD» ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОЛА И РЕЗУС-ФАКТОРА ПЛОДА

¹Тороповский А.Н., ²Никитин А.Г., ³Жмырко Е.В., ¹Скороходов Л.С.,
¹Беляков А.В., ⁴Викторов Д.А.

¹ООО «ТестГен», Ульяновск, e-mail: director@testgen.ru;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, e-mail: avialn@gmail.com;

³ООО «Джинэкт», Ульяновск, e-mail: andtor11@gmail.com;

⁴Научно-исследовательский инновационный центр микробиологии и биотехнологии, Ульяновск, e-mail: viktorov_da@mail.ru

В данной статье представлены результаты обширных доклинических испытаний наборов реагентов «Тест-SRY» и «Тест-RHD» производства компании «ТестГен» для раннего неинвазивного определения пола и резус-фактора плода по крови беременной женщины. Проведён анализ данных, полученных в ходе мульти-центрового исследования на базе 11 лабораторий. В исследовании приняло участие 1817 беременных женщин, 1006 были проанализированы по полу плода и 811 – по резус-фактору плода (все женщины, участвовавшие в анализе резус-фактора плода, сами имели отрицательный резус-фактор). Установлены показатели: диагностическая точность, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность, а также доли ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, неинвазивная диагностика, ранняя диагностика, беременность, пол плода, резус-фактор, резус-конфликт, внеклеточная фетальная ДНК, SRY, RHD, ПЦР, молекулярная генетика, тест-система, ТестГен

THE ANALYSIS OF INDICATORS INFORMATIVENESS FOR THE REAGENT KITS «TEST-SRY» AND «TEST-RHD» WHEN DETERMINING SEX AND FETAL RH FACTOR

¹Toropovskiy A.N., ²Nikitin A.G., ³Zhmyrko E.V., ¹Skorokhodov L.S.,
¹Belyakov A.V., ⁴Viktorov D.A.

¹«TestGen», Ulyanovsk, e-mail: director@testgen.ru;

²FGBU «Federal Research Clinical Center of Federal Medical and Biological»
Agency of Russia, Moscow, e-mail: avialn@gmail.com;

³«GeNext», Ulyanovsk, e-mail: andtor11@gmail.com;

⁴Research Innovation Center of Microbiology and Biotechnology, Ulyanovsk,
e-mail: viktorov_da@mail.ru

This article presents the results of extensive preclinical testing of reagent kits «Test-SRY» and «Test-RHD», produced by «TestGen» for early non-invasive prenatal determining of fetal sex and Rh factor. Conducted an analysis of the data obtained in the course of a multicenter study of 11 remote laboratories results. The study involved 1,817 pregnant women. 1006 were analyzed for sex of the fetus and 811 – Rh of the fetus (all the women who participated in the analysis of rhesus fetus itself had a negative Rh factor). Established indicators: diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, as well as the proportion of false-positive and false-negative results.

Keywords: prenatal diagnosis, non-invasive diagnosis, early diagnosis, pregnancy, sex of the fetus, Rh, Rh factor, cell-free fetal DNA, SRY, RHD, PCR, molecular genetics, test system, TestGen

В настоящее время бурно развиваются методы неинвазивной пренатальной диагностики (НИПД) [2, 4], основанные на анализе плодного материала, попадающего в материнский кровоток. Несомненно, доступ к генетической информации плода на раннем сроке беременности без риска и без неприятных процедур для матери и ребенка открывает огромные возможности для диагностики состояний и патологий плода.

«Тест-RHD» (производство ООО «ТестГен», Россия) разработан для определения резус-фактора плода у резус-отрицательных женщин с целью выявления риска развития резус-конфликта и его обоснованной профилактики [8]. Сегодня во многих странах мира, и в России в том числе, предполагается введение анти-D-иммуноглобулина всем резус-отрицательным беременным женщинам в профилактических целях снижения риска гемолитической болезни ново-

рожденных в текущей и последующих беременностях. Стоимость иммуноглобулина достаточно высока, некоторые производители получают его из препаратов донорской крови, что является небезопасным для женщин. Кроме того, сама процедура введения иммуноглобулина может сопровождаться нежелательными побочными эффектами: развитие реакции гиперчувствительности, анафилактический шок, артралгии и др. Однако, так как около 40% резус-отрицательных беременных женщин на самом деле носят резус-отрицательный плод, рутинное тестирование вкфДНК (внеклеточной фетальной ДНК) предотвращает излишнее использование анти-D-иммуноглобулина в этих случаях [5, 14, 17].

Основная цель определения пола плода на сроке от 7 недель беременности – удовлетворение интереса родителей. Кроме того, «Тест-SRY» (производства компании ООО «ТестГен», Россия) актуален при необходимости выявления угрозы развития заболеваний, сцепленных с полом, что открывает не только большие диагностические, но и терапевтические возможности [11]. Определение пола плода может быть полезным при назначении специальной терапии плода на этапе внутриутробного развития, например, для лечения некоторых эндокринных расстройств, таких как врожденная дисфункция коры надпочечников [9]. Традиционные инвазивные методы, применяемые для выявления заболеваний, сцепленных с полом, имеют высокие риски и не могут быть выполнены до 11 недель беременности, а по результатам УЗИ пол может быть определен лишь с 11 недели, что связано с развитием наружных половых органов [15].

Материалы и методы исследования

В данное исследование включены результаты двухлетней работы 11 государственных и частных лабораторий (табл. 1). Всего в исследовании приняло участие 1817 беременных женщин, для 1006 из которых было проведено тестирование вкфДНК с целью выявления гена SRY и 811 женщин были резус-отрицательными и исследовались на установление резус-фактора плода, отрицательный резус-фактор у беременных был определен серологически. Всеми женщинами было подписано информированное согласие на выполнение данных исследований. Все женщины имели одноплодную беременность и беременность подтверждалась на УЗИ, генетическое исследование проводили в период первого и второго триместров беременности. Протоколы выделения вкфДНК и последующей ПЦР-амплификации были стандартизированы во всех медицинских учреждениях, участвующих в данном исследовании.

Подготовка образцов. Свежие образцы венозной крови собирались в пробирки объемом 8 мл с EDTA-антикоагулянтом, плазму отделяли от кле-

ток путем центрифугирования при низкой скорости: 2500–3000 g в течение 10 минут, с последующим разделением плазмы и фрагментов клеток путем центрифугирования при 16000 g в течение 15 минут. Эти процедуры производились не позднее чем через 24 часа от момента отбора крови у беременной женщины с целью сокращения доли материнской ДНК в плазме, высвобождающейся из лейкоцитов. Супернатант отбирали в стерильные, свободные от ДНК пробирки и далее проводили непосредственно процедуру выделения вкфДНК.

Выделение внеклеточной циркулирующей фетальной ДНК из плазмы крови беременной матери. Из всех образцов плазмы беременных женщин, участвующих в данном исследовании, была выделена вкфДНК с использованием набора для выделения ДНК из плазмы «ДНК-Плазма-2» (производство ООО «ТестГен», Россия). Исключение составили исследования, проводимые в одной из лабораторий (см. данные ниже).

Выявление резус-фактора плода, обнаружение гена RHD методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). С целью повышения специфичности анализа ПЦР-амплификацию проводили по трем разным регионам гена RHD (экзоны 6, 7, 10). Для определения RHD состояния плода ПЦР проводили с использованием набора «Тест-RHD» (производство ООО «ТестГен», Россия), данный набор содержит все необходимые для реакции буферы, ферменты, dNTP, специфические праймеры для амплификации каждого из выбранных экзонов и специфичные для них флуоресцентно меченные зонды. ПЦР-РВ проводили на различных ПЦР амплификаторах (ДТ96 и ДТ-Lite производство «ДНК-Технология», Россия, IQ5 и CFX от Bio-Rad, США, Rotor-Gene 6000 от Corbett Life Science, США). Конечный объем реакционной смеси составлял 20 мкл. Протокол амплификации (в соответствии с инструкцией) – 95°C в течение 5 минут, затем 50 циклов 94°C в течение 10 секунд и 62°C в течение 50 секунд. Параллельно проводили реакцию амплификации гена GAPDH с целью контроля выделения ДНК и прохождения ПЦР. Отрицательный контроль и положительный контроль – RHD-положительная геномная ДНК (присутствует в наборе «Тест-RHD» (ООО «ТестГен», Россия), были включены в каждую реакцию.

Обнаружение гена SRY – маркера Y-хромосомы методом ПЦР-РВ. По аналогии с выявлением гена RHD исследование полученных образцов вкфДНК проводили по гену SRY – маркеру Y-хромосомы, с применением набора «Тест-SRY» (ООО «ТестГен», Россия). Набор также содержал все необходимые для реакции буферы, ферменты, dNTP, специфические праймеры и флуоресцентно меченные зонды для локусов гена SRY. ПЦР-РВ проводили на тех же ПЦР-амплификаторах. Конечный объем реакционной смеси составлял 20 мкл. Протокол амплификации (в соответствии с инструкцией) – 95°C в течение 5 минут, затем 50 циклов 94°C в течение 10 секунд и 62°C в течение 50 секунд. Параллельно проводили амплификацию участка гена GAPDH с целью контроля выделения ДНК. Отрицательный контроль и положительный контроль реакции также ставились (присутствуют в наборе «Тест-SRY» (ООО «ТестГен», Россия)).

Статистический анализ. По результатам исследования были определены чувствительность, специфичность, положительная прогностическая

ценность (PPV), отрицательная прогностическая ценность (NPV), диагностическая точность. Эти параметры были вычислены с использованием сведений, полученных после родов.

Результаты исследования и их обсуждение

Для всех беременных, принявших участие в данном исследовании, были получены качественные результаты, отвечающие

всем необходимым параметрам верного прохождения реакций (рисунок).

Из 1006 образцов, проанализированных по полу, в 59,24% (596 обр.) ген SRY выявлен не был и в 40,76% (410 обр.) был выявлен; по резус-фактору – из 811 проанализированных образцов 80,39% (652 обр.) оказались резус-положительными и 19,61% (159 обр.) резус-отрицательными (табл. 1).

Таблица 1

Распределение образцов вкфДНК, принявших участие в исследовании по полу и резус-фактору плода

	Всего	Мал.	%	Дев.	%
Исследования по полу плода	1006	410	40,76	596	59,24
	Всего	+	%	–	%
Исследования по резус-фактору плода	811	652	80,39	159	19,61

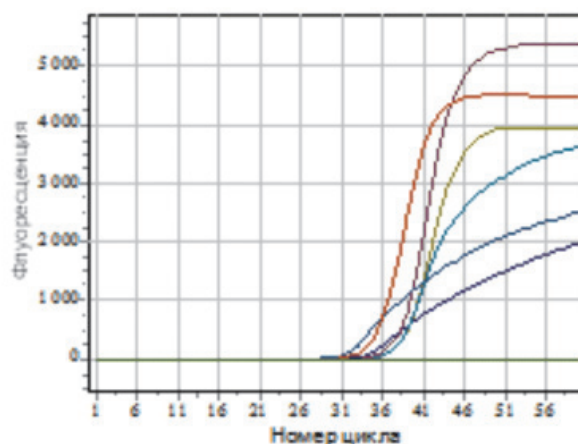
Программа амплификации: RHD_SRY_60cl_6 (20мкл)

1. 95,0 °C - 05:00
2. 94,0 °C - 00:10
62,0 °C - 00:50

Качественный анализ

Номер лунки	Идентификатор пробирки	Ср. Fam	Ср. Hex	Результат
D3	G_Пациент1	34,0		+
D4	SRY_Пациент1	38,6		+
D5	SRY_Пациент1	37,8		+
D6	SRY_Пациент1	38,2		+
E4	G_+	31,6		+
E5	SRY_+	35,4		+
F4	G_-			-
F5	SRY_-			-

Зависимость флуоресценции канала FAM от номера цикла



а

Примеры положительных результатов ПЦР-амплификации в режиме реального времени:
а – «Тест-SRY» (ООО «ТестГен», Россия)

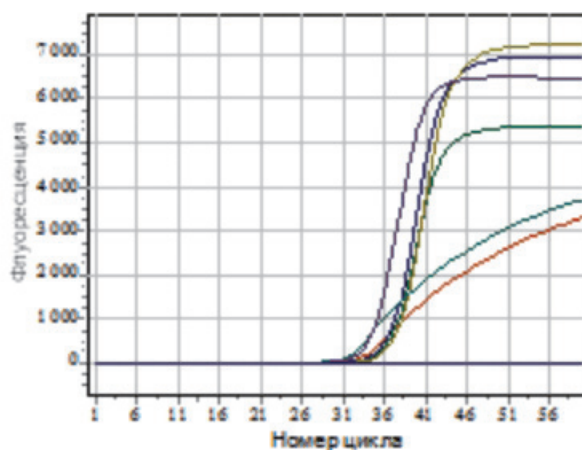
Программа амплификации: RHD_SRY_60cl_6 (20мкл)

1. 95,0 °C - 05:00
 2. 94,0 °C - 00:10
 62,0 °C - 00:50 } *60

Качественный анализ

Номер лунки	Идентификатор пробирки	Ср. Fam	Ср. Hex	Результат
D1	GAPDH_Пациент2	33,4		+
D2	RHD_Пациент2	36,7		+
D3	RHD_Пациент2	36,7		+
D4	RHD_Пациент2	37,5		+
E2	GAPDH_+	31,5		+
E3	SRY_+	34,6		+
E6	GAPDH_-			-
E7	SRY_-			-

Зависимость флуоресценции канала FAM от номера цикла



б

Примеры положительных результатов ПЦР-амплификации в режиме реального времени:
 б – «Тест-RHD» (ООО «ТестГен», Россия)

По результатам проведенного исследования «Тест-SRY» (производство ООО «ТестГен», Россия) имеет диагностическую точность 99,50%. «Тест-RHD» (производство ООО «ТестГен», Россия) – 97,90%. Чувствительность «Тест-SRY» составила 99,03%, а чувствительность «Тест-RHD» –

98,47%. Количество ложноположительных результатов «Тест-SRY» составило 1 (PPV: 99,76%) и ложноотрицательных 4 (NPV: 99,33%) (табл. 2, 3). Количество ложноположительных результатов «Тест-RHD» – 7 (PPV: 98,93%)* и ложноотрицательных – 10 (NPV: 93,71%)** (табл. 2, 3).

Таблица 2

Сводная таблица по результатам проведенного исследования

	Анализ SRY	Анализ RHD
Всего	1006	811
Выявлено	410 (40,76%)	652 (80,39%)
Не выявлено	596 (59,24%)	159 (19,61%)
Несовпадений среди выявленных	1 (0,24%)	7 (1,07%)*
Несовпадений среди невыявленных	4 (0,67%)	10 (6,29%)**
Всего несовпадений анализов	5 (0,50%)	17 (2,10%)

Таблица 3

Основные общие аналитические характеристики
использованных диагностических методик

	Анализ SRY	Анализ RHD
Диагностическая точность	99,50 %	97,90 %
Чувствительность	99,03 %	98,47 %
Специфичность	99,83 %	95,51 %
Доля ложноположительных результатов	0,10 %	0,86 %
Доля ложноотрицательных результатов	0,40 %	1,23 %
Положительная прогностическая ценность	99,76 %	98,93 %*
Отрицательная прогностическая ценность	99,33 %	93,71 %**

Примечания:

*Во всех случаях ложноположительных результатов несоответствия были сняты путём проведения генетических анализов детей после рождения, результаты показали наличие у них гена RHD.

** Все ложноотрицательные результаты были получены в одной и той же лаборатории, где использовался метод выделения ДНК, не ориентированный на вкфДНК. Поэтому получение ложноотрицательных результатов мы связываем с обработкой этапа выделения ДНК.

Нами было проведено распределённое исследование по определению диагностической точности, чувствительности и специфичности набора «Тест-RHD» (ООО «ТестГен», Россия) для неинвазивного определения резус-фактора плода на основе анализа вкфДНК, выделенной из плазмы крови резус-отрицательных беременных матерей. В данном исследовании приняло участие 11 независимых лабораторий России и стран ближнего зарубежья (Казахстан и Украина), в нем участвовало 811 резус-отрицательных женщин. В проведенном нами исследовании диагностическая точность методики неинвазивного определения резус-фактора плода по крови беременной матери на сроках беременности от 9 недель составила 97,90%, чувствительность использованной методики составила 98,47%, специфичность – 95,51%. Безусловно, диагностическая точность, чувствительность и специфичность методики увеличиваются при увеличении срока беременности. Это обуславливается увеличением количества генетического материала плода в кровотоке матери. Так, по данным литературы, на сроке в 9 недель беременности лишь 1% от всей свободно циркулирующей внеклеточной ДНК является фетальной, а на сроке в 20 недель – около 7% [12].

При сравнении полученных результатов с аналогичными зарубежными исследованиями, очевидно, что полученные данные весьма схожи. Так, в одном из самых ранних сообщений по данному направлению, в статье Finning и соавт., диагностическая точность выбранной ими методики составила 97%, в исследование были включены 137 беременных первым ребенком женщин, фетальную ДНК авторам исследования удалось достоверно проанализировать только

на 11 неделе беременности [5]. Аналогичные данные были получены и в исследовании Hyland и др. в 2009 году [6].

В настоящем исследовании было получено 7 (0,86%) ложноположительных результатов и 10 (1,23%) ложноотрицательных результатов. Это сопоставимо с количеством ложноположительных и ложноотрицательных результатов в аналогичных исследованиях. Так, например, у Sedrak и соавт. сообщается о двух ложноположительных результатах для методики выявления генотипа резус-фактора плода у 90 D-отрицательных беременных женщин [18]. Javadi и соавт. сообщили об одном ложноположительном результате среди 72 резус-отрицательных женщин на сроке от 11 до 19 недель беременности [3].

Ложноположительные результаты могут быть объяснены тем, что генетически резус-фактор у плода положительный, но каким-то образом функция гена подавлена или ограничена, и серологически этот резус-фактор не определяется; также ложноположительные результаты могут свидетельствовать о наличии в геноме у плода так называемого псевдогена RhD [10]. Небольшое количество ложноположительных результатов не приведёт к серьезным клиническим проблемам, так только еще несколько матерей будет получать анти-RhD иммуноглобулин, а это на порядки меньше того количества беременных, которых сейчас необоснованно получают данную терапию.

В настоящем исследовании ложноотрицательные результаты были получены в 1,23%. В аналогичных исследованиях при достаточно большой выборке участников исследования авторы также выявляли от 1 до 2% ложноотрицательных результатов. Это может быть связано с нарушениями

гена GAPDH у матери, наличием точечных мутаций в гене RHD плода, индивидуально низким уровнем апоптоза клеток плода или присутствием в кровотоке матери ДНК плода прошлой беременности (например, если предыдущая беременность была менее чем за 3 месяца до настоящей), деградация ДНК на этапе выделения или хранения, неустойчивость продуктов ПЦР и др. [6, 7]. Ложноотрицательные результаты клинически более значимы, так, необнаружение резус-положительного плода повлечет отсутствие иммунопрофилактики матери и может увеличить риск развития ГБПиН (геморрагической болезни плода и новорожденного) [16]. Не следует также исключать и развитие аутоиммунной реакции у D-отрицательной матери с D-отрицательным плодом, это возможно менее чем у 0,5% таких беременных [10]. По результатам проведенных исследований стало очевидно, что применение неадаптированных методов выделения внеклеточной ДНК является первостепенной причиной получения ложноотрицательных результатов.

Настоящее исследование определения пола плода при помощи набора «Тест-SRY» показало точность и высокую надежность разработанного анализа уже с 7 недели беременности. Диагностическая точность составила 99,50%, чувствительность – 99,03%, специфичность – 99,83%. Это также весьма соотносится с данными, полученными в аналогичных работах. Так, в исследовании Zhao и Zou, Wataganara и соавт. и у Wright с соавт. чувствительность составила от 89 до 97% [1, 19, 20, 21], а в исследованиях Vrojer и соавт. и Scheffer с соавт. диагностическая точность также была выше 99% [13]. Эти расхождения могут быть связаны с различиями в способах выделения ДНК, с низкой концентрацией вкфДНК у разных беременных.

Заключение

Методики определения пола и резус-фактора плода по крови беременной женщины с применением наборов «Тест-SRY» и «Тест-RHD» (ООО «ТестГен», Россия) обладают высокими показателями диагностической точности, чувствительности и специфичности; являются легкими, простыми и надежными в исполнении и могут быть рекомендованы для применения в рутинной лабораторной практике.

Список литературы/References

1. Cell-free fetal DNA levels in maternal plasma after elective first trimester termination of pregnancy / T. Wataganara [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2004. – № 81. – P. 638–644.
2. Chiu R.W. Non-invasive prenatal diagnosis by fetal nucleic acid analysis in maternal plasma: the coming of age / R.W. Chiu, Y.M. Lo // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. – 2011. – № 16(2). – P. 88–93.
3. Comparison of different blood sample processing methods for sensitive detection of low level chimerism by RHD real-time PCR assay / A. Javadi [et al.] // *Chimerism*. – 2013. – № 4(1). – P. 9–14.
4. Daley R. Non-invasive prenatal diagnosis: progress and potential / R. Daley, M. Hill, L.S. Chitty // *ADC Fetal & Neonatal Edition*. – 2014. – № 99(5). – P. 426–430.
5. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study // K. Finning [et al.] // *BMJ*. – 2008. – № 336. – P. 816–818.
6. Evaluation of non-invasive prenatal RHD genotyping of the fetus / C.A. Hyland [et al.] // *MJA*. – 2009. – № 191. – P. 21–25.
7. Evaluation of two DNA extraction methods from maternal plasma for using in non-invasive bovine fetus gender determination / A. Davoudi [et al.] // *The Journal of Reproductive Medicine*. – 2012. – № 10(6). – P. 523–530.
8. Kolialexi A.L. Noninvasive fetal RhD genotyping from maternal blood / A.L. Kolialexi, G. Tounta, A. Mavrou // *Expert Rev Mol Diagn*. – 2010. – № 10(3). – P. 285–296.
9. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002–2011) / V. Tardy-Guidollet [et al.] // *JCEM*. – 2014. – № 99(4). – P. 1180–1188.
10. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal blood group phenotypes: current practice and future prospects / G. Daniels [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. – 2009. – № 29. – P. 101–107.
11. Prospective register of outcomes of free-fetal DNA testing (PROOF) – results of the first year’s audit / L. Chitty [et al.] // *Newsletter of the British Society for Human Genetics*. – 2007. – № 37. – P. 8–9.
12. Quantification of cell-free DNA in normal and complicated pregnancies: overcoming biological and technical issues / I. Manokhina [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – № 9(7). – e 101500.
13. Reliability of fetal sex determination using maternal plasma / P.G. Scheffer [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2010. – № 115(1). – P. 117–126.
14. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium / J.M. Minon [et al.] // *Transfusion*. – 2008. – № 48. – P. 373–381.
15. Sonographic fetal sex determination / M. Odeh [et al.] // *Obstetrics & Gynecology Survey*. – 2009. – № 64. – P. 50–57.
16. Turner M.J. Detection of fetal rhesus D gene in whole blood of women booking for routine antenatal care / M.J. Turner, C.M. Martin, J.J. O’Leary // *EJOG*. – 2003. – № 108. – P. 29–32.
17. Use of cfDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS / P. Soothill [et al.] // *BJOG*. – 2014. – doi: 10.1111/1471-0528.13055.
18. Use of free fetal DNA in prenatal noninvasive detection of fetal RhD status and fetal gender by molecular analysis of maternal plasma / M. Sedrak [et al.] // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2011. – № 15(9). – P. 627–631.
19. Wright C. Cell-free fetal nucleic acids for non-invasive prenatal diagnosis // Report of the UK expert working group. PHG Foundation. – 2009.
20. Wright C.F. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis / C.F. Wright, H. Burton // *Human Reproduction Update*. – 2009. – № 15. – P. 139–151.
21. Zhao Y. Application of fetal DNA in maternal plasma in noninvasive prenatal diagnosis // Y. Zhao, L. Zou // *Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. – 2004. – № 24. – P. 59–61.

Рецензенты:

Васильев Д.А., д.б.н., профессор, генеральный директор ООО «НИИЦМБ», г. Ульяновск;

Девяткин А.А., д.м.н., начальник отдела медицинской статистики и управления качеством, ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», г. Самара.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 614.21:311:616-02-036 (470.56)

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРОВ ЗДОРОВЬЯ

Трубников В.А., Бегун Д.Н., Борщук Е.Л.

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: postal2004@bk.ru

Проведена оценка медицинской эффективности профилактической деятельности Центров здоровья Оренбургской области. В процессе исследования была изучена динамика клинических эффектов (антропометрические данные, параметры артериального давления, содержание холестерина и глюкозы в крови) у пациентов, ежегодно посещающих профилактическое учреждение. На основе полученных данных построена математическая модель оценки риска развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Установлена динамика сокращения доли лиц с нормальной массой тела и увеличение категории пациентов с избыточной массой. Оценка выявляемости лиц с повышенным АД установила динамику роста данного показателя. Изучение динамики выявляемости лиц с гиперхолестеринемией выявило тенденцию снижения показателя у пациентов на фоне увеличения доли лиц с гипергликемией. Благодаря разработанной модели удалось установить наиболее значимые факторы риска в развитии смерти от сердечно-сосудистых болезней. Метод моделирования: «Построение деревьев классификации». В качестве целевой переменной было использовано значение индекса SCORE».

Ключевые слова: оценка эффективности, Центр здоровья, SCORE

PERFORMANCE EVALUATION OF MEDICAL HEALTH CENTER

Trubnikov V.A., Begun D.N., Borschuk E.L.

Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: postal2004@bk.ru

The evaluation of the effectiveness of preventive health activities Health Centers Orenburg region. The study has investigated the dynamics of clinical effects (anthropometric data, parameters, blood pressure, cholesterol, and glucose levels) in patients who annually visit the care facility. Based on these results, a mathematical model for evaluating the risk of death from cardiovascular disease. Established dynamics reducing the proportion of people with normal weight and increased patient population overweight. Evaluation of detection of persons with elevated BP established the dynamics of growth of the indicator. Studying the dynamics of detection of persons with hypercholesterolemia showed a trend of decline in patients on a background of increasing the proportion of individuals with hyperglycemia. With the developed model was able to identify the most important risk factors in the development of death from cardiovascular disease. The simulation method: «Building classification trees». The target variable was used index value SCORE».

Keywords: performance evaluation, Health Centre, SCORE

Оценка качества и эффективности деятельности здравоохранения и отдельных процессов оказания медицинской помощи является актуальной научной и практической проблемой [1, 2, 3, 4]. В свою очередь контроль профилактической помощи населению может быть: *внутренним*, с использованием информации, полученной в ходе реализации профилактических программ и *внешним*, с использованием информации о состоянии здоровья и распространенности факторов риска среди целевой аудитории [5]. Традиционно в здравоохранении выделяют три типа эффективности: социальную, медицинскую и экономическую. При этом медицинская и социальная эффективность являются приоритетными для деятельности медицинских организаций, работающих в сфере общественного сектора здравоохранения [1, 2].

Чаще всего в качестве критериев оценки медицинской эффективности ис-

пользуются: изменение показателей здоровья (смертность, выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация и т.п.); изменение качества жизни, обусловленного здоровьем (число сохранённых лет жизни – QALY); опосредованные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, сокращение числа повторных госпитализаций и т.п.); прямые клинические эффекты (например, сдвиг физиологических и биохимических параметров, на изменение которых направлен метод лечения) [1].

Официальная медицинская статистика Центров здоровья дает представление об объемах деятельности, но не содержит показателей медицинской эффективности, которые могут быть получены пока только по результатам специальных исследований.

Цель исследования – оценить медицинскую эффективность профилактической деятельности Центров здоровья Оренбургской области.

Материалы и методы исследования

Для оценки медицинской эффективности профилактических услуг была осуществлена выкопировка данных из учетной формы № 025-ЦЗ/у – «Карта центра здоровья» в специальный первичный документ, разработанный сотрудниками кафедры общественного здоровья и здравоохранения № 1 ГБОУ ВПО «ОрГМУ» МЗ РФ. Единицей наблюдения явился пациент, посетивший Центр здоровья три года подряд. В процессе сплошного исследования из 10000 карт были отобраны 93 пациента, первично посетившие Центр здоровья в 2010 и 2011 гг. Доля наиболее заинтересованных в медицинской профилактике лиц составила приблизительно 1 % от всех первичных посещений Центра здоровья. Полученные результаты ежегодных клинических обследований были внесены в программу STATISTIKA 10.0. Для описания качественных переменных рассчитывались относительные частоты. При оценке количественных переменных во всех случаях распределение признака отличалось от нормального, в связи с этим применялось описание при помощи медианы и квартилей. Представлено в формате Me (Q25 – Q75). Также для решения поставленной задачи исследования потребовалось построение динамических рядов в электронных таблицах MS Excel с расчетом показателей: базисный темп прироста (убыли) и средний темп прироста (убыли). С целью выявления наиболее значимых факторов риска в развитии хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и определения групп риска была построена математическая модель оценки риска развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, где в качестве целевой переменной было использовано значение индекса SCORE» (варианты: низкий риск – < 5 % / высокий риск – ≥ 5 %). Предикторами выступили такие переменные, как пол, курение, возраст, холестерин, САД, ДАД. Обучающая выборка составила 90 человек. Метод моделирования: «Построение деревьев классификации».

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациентов составил 60 (53–69) лет, при этом средний возраст женщин несколько ниже, чем средний возраст мужчин, 59 (53–66) и 62 (54–71) соответственно ($p < 0,05$). Женщины обращаются чаще, чем мужчины, 79 и 21 % соответственно ($p < 0,05$). Оценка пристрастия к алкоголю, показала, что в среднем 65 % посетителей Центра употребляли алкоголь от случая к случаю, около 5 % злоупотребляли алкоголем и 30 % лиц не употребляли алкогольную продукцию. При сопряжении полученных данных с полом пациентов было определено, что мужчины в большей степени употребляют алкоголь, чем женщины, 78 и 67 % соответственно ($p < 0,05$). Также среди мужчин было выявлено большее количество случаев злоупотребления алкоголем.

Изучение антропометрических показателей пациентов (рост, вес) за трехлетний период наблюдения выявило незначительную динамику роста среднего значения показателя индекса массы тела (ИМТ) обследованных (табл. 1). При построении динамических рядов значений показателя ИМТ индивидуально для каждого пациента было выявлено, что отрицательный темп прироста наблюдался у 36 % лиц. То есть данным участникам исследования удалось за три года наблюдения в Центре здоровья снизить массу тела, и только 2,2 % пациентов вернули вес в пределы нормы (18–25 кг/м²). Следует отметить, что среднее значение показателя ИМТ за все года наблюдения превышает норму.

Таблица 1

Динамика ИМТ пациентов Центров здоровья за три года наблюдения

Показатель	Период наблюдения			Базисный темп прироста/убыли (%)	Средний темп прироста/убыли (%)
	1 год	2 год	3 год		
Среднее значение ИМТ (кг/м ²)	26,8 (24,7–31,2)	27,7 (25–32,7)	27,6 (25,1–31,2)	2,98	1,49
Доля лиц с нормальной массой тела (%)	27	24	25	–11,1	–5,6
Доля лиц с избыточной массой тела (%)	39	46	43	10,3	5,7
Доля лиц с ожирением I степени (%)	24	21	23	–4,2	–1,5
Доля лиц с ожирением II степени (%)	9	8	8	–11,1	–5,6
Доля лиц с ожирением III степени (%)	1	1	1	0,0	0,0

В Центр здоровья за время исследования обращались чаще всего лица с избыточной массой тела, при этом отмечается дина-

мика роста данной группы. В свою очередь группа лиц с нормальной массой тела имеет тенденцию к сокращению. Что касается

пациентов, страдающих ожирением, то их доля остается практически неизменной за весь период наблюдения.

Оценка средних значений параметров артериального давления (АД) участников выборки выявила незначительную динамику убыли среднего значения систолического АД за весь период наблюдения (табл. 2). Однако наблюдается тенденция роста доли лиц с повышенным АД и только 4,3% пациентов, посещавших регулярно Центр здоровья, снизили свое АД до пределов нормы (до 139/89 мм рт.ст).

Среднее значение артериального пульса имеет тенденцию убыли. Также за период наблюдения отмечается сокращение доли лиц, у которых в процессе обследования была выявлена тахикардия (свыше 80 уд./мин). Положительная динамика снижения пульса наблюдается у 58,7% пациентов, при этом за

третий год наблюдения у 21,7% лиц пульс вернулся в пределы нормы по сравнению с первым годом.

Мониторинг средних значений концентрации холестерина в крови пациентов Центров здоровья выявил незначительную динамику убыли показателя (табл. 2). В целом за весь период наблюдения среднее значение концентрации холестерина крови пациентов не превышало физиологическую норму, однако гиперхолестеринемия ежегодно выявлялась у одной трети представителей выборки. За трехлетний период наблюдается общая тенденция сокращения доли лиц с гиперхолестеринемией. В целом снижение концентрации холестерина крови было выявлено у 51% пациентов, а у 20% пациентов на третьем году наблюдения холестерин был в пределах нормы по сравнению с первоначальным результатом.

Таблица 2

Параметры АД пациентов Центра здоровья

Показатель	Период наблюдения			Базисный темп прироста/убыли (%)	Средний темп прироста/убыли (%)
	1 год	2 год	3 год		
Систолическое АД (мм рт.ст.)	125 (120–137)	120 (110–140)	120 (110–130)	–4	–2
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	80 (75–83)	80 (70–87)	80 (70–80)	0	0
Доля лиц, с повышенным АД (%)	16,3	20,6	17,4	6,7	5,4
Пульс (уд./мин)	76 (68–82)	72 (64–80)	71 (66–79)	–6,6	–3,3
Доля лиц с тахикардией (%)	32,6	30,4	23,9	–26,7	–14,1
Концентрация холестерина (ммоль/л)	5,1 (4,3–6,1)	4,8 (4,1–5,8)	4,9 (4,3–5,7)	–3,9	–1,9
Доля лиц с гиперхолестеринемией (%)	40,2	29,3	29,3	–27,1	–13,6
Концентрация глюкозы (ммоль/л)	5 (4,6–5,8)	5,4 (4,8–6)	5,4 (4,9–5,8)	8,0	4,0
Доля лиц с гипергликемией (%)	26,1	39,1	41,3	58,2	27,7

Оценка содержания глюкозы в крови пациентов Центра здоровья показала незначительную динамику роста среднего значения данного показателя за период наблюдения. В целом среднее значение концентрации глюкозы у представителей выборки находилось в пределах нормы. Следует отметить стабильный рост доли лиц с гипергликемией. Средний темп прироста за три года наблюдения составил 27,7% при базовом в 58,2%. В свою очередь снижение уровня сахара в крови за три года наблюдения отмечено у 37% пациентов, при этом снижение до уровня физиологической нормы выявлено только у 10% представителей выборки.

С целью комплексной оценки метаболических факторов риска развития ХНИЗ у пациентов Центра здоровья был оценен суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (SCORE). В целом среднее значение риска смерти представителей выборки не превышает 2%, несмотря на высокое значение среднего темпа прироста (табл. 3). Стоит обратить внимание на тенденцию снижения динамики доли лиц с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Максимальная доля лиц с высоким риском отмечается на первом году наблюдения пациентов в Центре здоровья.

Таблица 3

Содержание холестерина и глюкозы в крови пациентов Центра здоровья

Показатель	Период наблюдения			Базисный темп прироста/убыли (%)	Средний темп прироста/убыли (%)
	1 год	2 год	3 год		
Риск смерти (%)	1 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	100	50
Доля лиц с высоким риском смерти (%)	13	8	9	–30,8	–13

В целом тенденция снижения индивидуального риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний прослеживается у 22% представителей выборки. Более того, 8% пациентов перешли из категории высокого в категорию низкого риска смерти.

Построенная модель оценки риска развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний включает в себя 11 узлов, из которых 5 являются родительскими узлами, а 6 – терминальными вершинами, отвечающими на вопрос классификации: какой риск SCORE имеется у объекта классификации, высокий или низкий (рис. 1).

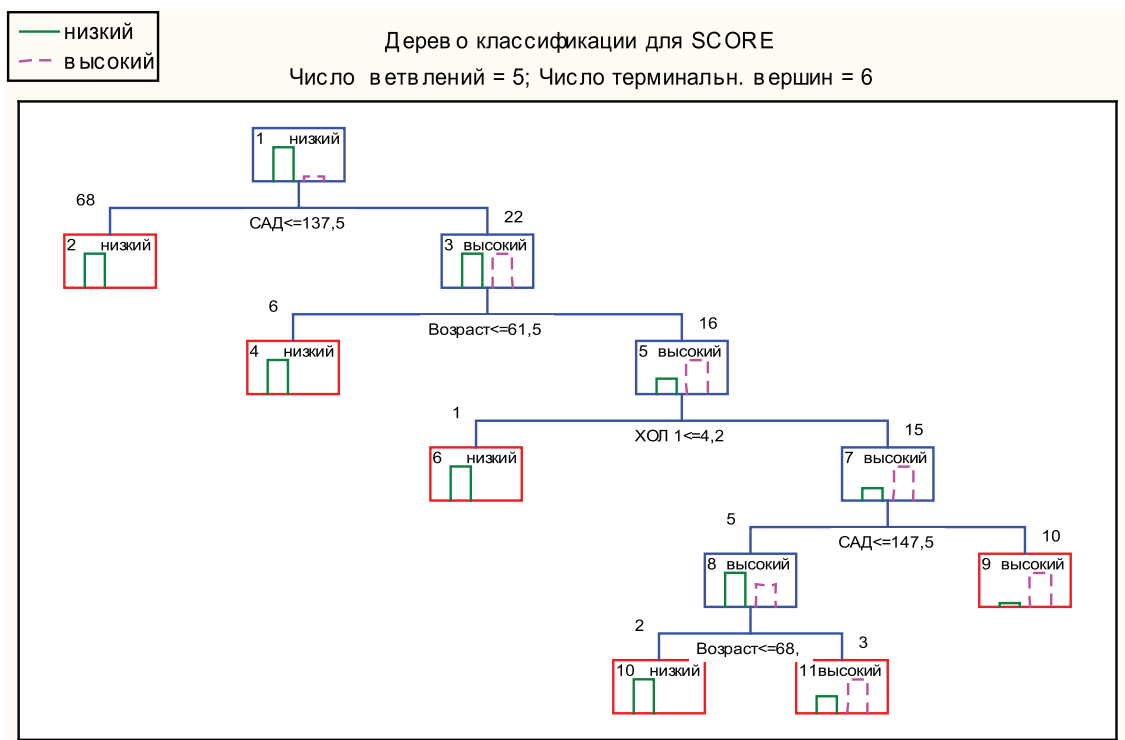


Рис. 1. Модель формирования SCORE

Внутри каждого узла представлена гистограмма количества обследованных с высоким и низким риском. Над узлом указано количество человек, входящих в данный узел. В левом верхнем углу узла указан его номер. В правом верхнем углу узла представлено его название, формируемое по абсолютному большинству классифицированных внутри каждой группы. Так узел № 1 составили все пациенты в обучающей выборке ($n = 90$). Его наименование – «низкий» – обусловлено тем, что большинство пациентов в выборке имели низкий риск по SCORE (на гистограмме внутри узла представлены зеленым цветом). Ветвление родительских узлов происходит на основа-

нии правил классификации, указанных под каждым ветвлением. Если правило выполняется, то всегда осуществляется переход к левому нижнему узлу от родительского. Если нет, то к правому. Так, первое правило классификации представляет собой значение систолического артериального давления меньше либо равно 137,5 мм рт.ст. На основании данного правила 90 пациентов были определены: если правило выполнялось, в левый терминальный узел № 2, включавший в себя 68 человек, имевших только низкий риск по SCORE. Если правило не выполнялось, обследованные были отнесены к узлу № 3 (22 человека). Далее деление происходило на основании правила

деления по возрасту младшего либо равного 61,5 годам и т.д. Значимость предикто-

ров, составляющих правила классификации, представлена на рис. 2.

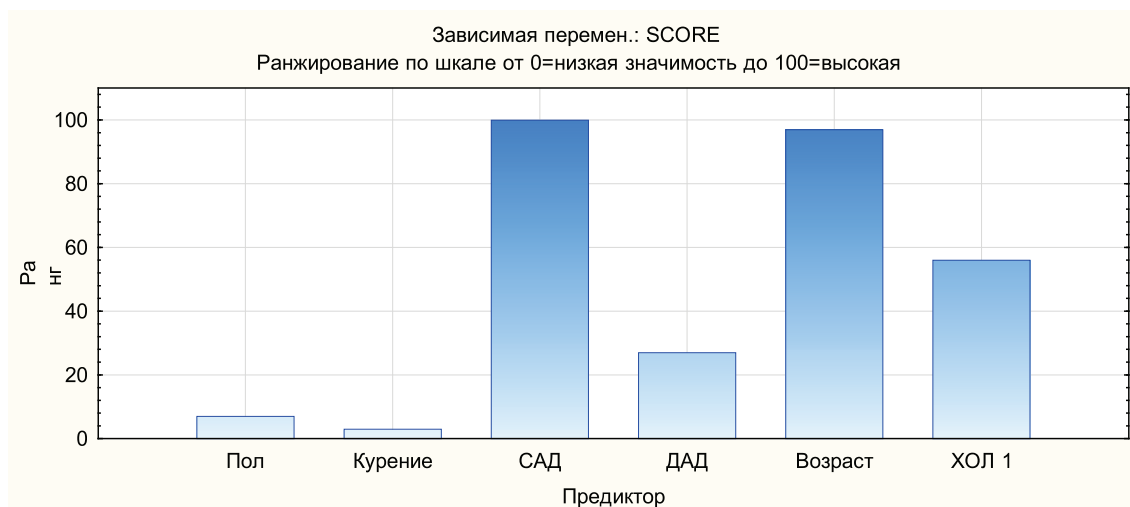


Рис. 2. Ранги значимости предикторов для модели

Предложенная классификация является достаточно качественной, т.к. только 2 пациента, имевшие реально низкий риск по SCORE, были ошибочно отнесены в группу с высоким риском, т.е. доля верно классифицированных в обучающей выборке составила 98%.

Заключение

Установлена динамика сокращения доли лиц с нормальной массой тела и увеличение категории пациентов с избыточной массой. При этом только 2,2% пациентов удалось вернуть массу тела в пределы нормы. Оценка выявляемости лиц с повышенным АД установила динамику роста данного показателя. В процессе наблюдения в Центре здоровья 4,4% пациентов удалось вернуть параметры АД в пределы нормы. Изучение динамики выявляемости лиц с гиперхолестеринемией выявило тенденцию снижения данного показателя у пациентов Центра здоровья на фоне увеличения доли лиц с гипергликемией. Тенденция снижения индивидуального риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний была определена у 22% представителей выборки, при этом 8% пациентов перешли из категории высокого в категорию низкого риска смерти. Разработанная модель доказывает наибольшую значимость в развитии смерти от сердечно-сосудистых болезней таких предикторов, как систолическое АД, возраст пациента и концентрация холестерина в крови, установив группу пациентов с повышенным риском развития смерти, характеризующуюся такими параметрами, как возраст старше 62 лет, концентрация холестерина свыше 4,2 ммоль/л и систолическое АД свыше 137,5 мм рт.ст. Данные показатели могут служить критериями оценки медицинской эффективности деятельности Центров здоровья.

Список литературы

1. Вялков А.И. Оценка эффективности деятельности медицинских организаций: учебно-методическое пособие. – М.: Геотар-мед., 2004. – С. 112.
2. Орлов Е.М. Соколова О.Н., Категория эффективности в системе здравоохранения // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – № 4.
3. Петрищева А.В. Рямзина И.Н., Влияние обучения в Школе здоровья на факторы кардиоваскулярного риска // *Профилактическая медицина*. – М.: МЕДИА-СФЕРА, 2011. – № 6. – С. 26–29.
4. Сабгайда Т.П. Павлов Н.Б., Возможность оценки результативности медицинской профилактики на основе данных статистической отчетности // *Социальные аспекты здоровья населения*. – 2011. – № 1, URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/260/30/lang.ru/> (дата обращения 21.10.2014).
5. Юшук Н.Д. Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний / Юшук Н.Д. Маев И.В., Гуревич К.Г. – М.: «Перо», 2012. – С. 659.

References

1. Vyalkov A.I. Evaluation of the effectiveness of health care organizations. Study guide. M.: Geotar honey. 2004, pp. 112.
2. Eagles E.M., Sokolova O.N. *Fundamental research*, 2010, no. 4.
3. Petrisheva A.V., Ryamzina I.N. *Preventive Medicine. Moscow: the media sphere*, 2011, no. 6, pp. 26–29.
4. Sabgayda T.P., Pavlov N.B. *Social aspects of public health*, 2011, no. 1, available at www.vestnik.mednet.ru/content/view/260/30/lang.ru.
5. Yushchuk N.D., Mays I.V., Gurevich K.G. *Healthy life-style and disease prevention Moscow: «Pen»*, 2012, pp. 659.

Рецензенты:

Аверьянов В.Н., д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения № 1, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург;
Галин П.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультета последипломного образования, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 614.2 : 617-089

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ И КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Уразманов А.Р., Валеев Р.И., Радченко О.Р.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Казань, e-mail: radch.olga@gmail.com

Проведено комплексное медико-социальное исследование, посвященное оценке качества оказания медицинской помощи больным хирургического профиля в условиях многопрофильного стационара. На первом этапе дана оценка показателей деятельности хирургического отделения, функционирующего в многопрофильном стационаре по данным официальной статистической отчетности. Показано, что в последнее пятилетие сложились негативные тенденции (по данным официальной статистической отчетности), заключающиеся в достоверном увеличении летальности, увеличении нагрузки на врача, снижении ультразвуковых исследований органов брюшной полости. Проведенное анкетирование пациентов хирургического отделения также выявило ряд недостатков, требующих устранения. Запланировано: продолжить работу, включив в анализ другие стационары, оказывающие хирургическую помощь населению, а также провести анкетирование не только пациентов, но и медицинского персонала (врачей, медицинских сестер) с целью научного обоснования и разработки мероприятий для повышения качества и эффективности хирургической помощи населению.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, хирургическое отделение, летальность

ASSESSMENT OF SURGICAL ACTIVITY INDICATORS AND QUALITIES OF MEDICAL CARE IN THE HOSPITAL CONDITIONS

Urazmanov A.R., Valeev R.I., Radchenko O.R.

Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: radch.olga@gmail.com

We have done the complex statistic analysis of the health care quality indicators by the surgical profile patient in the hospital conditions. At the first stage we have given assessment the indicators of surgical office functioning in hospital. It is shown that in the last five years, according to the official statistical reporting, there were negative tendencies consisting in reliable increase of lethality, increase in doctor work, decrease in ultrasonic researches of abdominal organs. The questioning of surgical patients also revealed a number of the shortcomings demanding elimination. We have planned to continue work, having included other surgical-help hospitals to analysis. Also to carry out questioning not only patients, but the medical personnel (doctors, nurses) for the purpose the scientific justification and development some actions for improvement the quality and efficiency of the surgical help to the population.

Keywords: quality of medical care, surgical office, lethality

На современном этапе развития здравоохранения вопросы оценки качества медицинской помощи приобретают особое значение. Непременным условием для обеспечения качественной хирургической помощи является наличие рациональной ее организации, включающей использование современных методов диагностики и лечения в стационаре, необходимость целенаправленной подготовки врачебных кадров, проведение научных исследований в этой области [1; 4]. С введением в России системы медицинского страхования повысились требования к качеству работы специалистов, появилась необходимость анализа удовлетворенности пациента качеством оказанной помощи [2; 6; 9]. Проводимый анализ даёт возможность оценить объем деятельности медицинского учреждения, качество медицинской помощи, эффективность работы и выполнение нормативов. Для этого ис-

пользуются как современные методы медико-экономического анализа, связанные с маркетинговыми исследованиями, оценкой возможных рисков, компетентности, работоспособности и определении стрессоустойчивости персонала, так и традиционные методы оценки деятельности учреждений здравоохранения, основанные на анализе государственных форм статистической отчетности [5; 7]. Подобные исследования позволяют руководителю лечебно-профилактической организации обеспечивать своевременное выявление и исправление дефектов при проведении медицинского обслуживания, повышают интерес и сознательное отношение к работе врачей, делают эту работу осмысленной и целенаправленной, способствуют повышению качества лечебно-диагностического процесса [3; 8].

Целью данного фрагмента работы являлось изучение показателей деятельности

и оценка качества оказания хирургической помощи населению одного из крупных многопрофильных стационаров г. Казани.

Исследование было проведено в 2 этапа: I этап включал анализ качества стационарной хирургической помощи традиционными методами. Для этого мы использовали отчет лечебно-профилактической организации (форма 30 «Сведения о лечебно-профилактическом учреждении») за 5 лет (2009–2014 годы) по разделам: штаты учреждения; деятельность стационара; работа диагностических отделений.

Для более углубленного изучения качества медицинской помощи и удовлетворенности результатами лечения в хирургическом отделении на II этапе было проведено анонимное анкетирование пациентов. В анкете предусмотрено 3 блока вопросов: паспортная часть, характеризующая социально-экономическое и психологическое состояние пациента; вторая часть была посвящена оценке отношения медицинского персонала к пациентам, готовность к оказанию высококвалифицированной помощи,

и третья – оценке обеспечения медикаментами, питанием, создания удовлетворительных санитарно-гигиенических условий во время лечения. В июне – октябре 2014 года было проведено анонимное анкетирование 216 пациентов, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении. В итоге, мы остановили свой выбор на нескольких показателях, отраженных в методических рекомендациях [5], наиболее информативных, на наш взгляд: средний койко-день, сут.; оборот койки, чел.; средний койко-день, сут.; среднее число пролеченных больных на 1 должность врача; положительный исход лечения (%); госпитальная летальность (%); полная удовлетворенность пациентов качеством лечебно-диагностического процесса (%); желание повторно обратиться в то же учреждение в случае необходимости (%).

При анализе штатно-кадрового потенциала учреждения обращает на себя внимание, что на фоне роста общего количества врачей удельный вес врачей-хирургов имеет тенденцию к снижению (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение динамики штатно-кадрового потенциала лечебно-профилактической организации и хирургического отделения

Показатели	2009	2010	2011	2012	2013	M ± m	Уравнение регрессии; уровень значимости
Лечебно-профилактическая организация в целом							
Врачи всего, штатные	66,5	66,5	67	62	62	64,8 ± 0,51	$y = -1,35x + 68,85;$ $R^2 = 0,69^*$
Врачи всего, занятые	58	59,75	59,5	59,75	60,75	59,55 ± 0,2	$y = 0,55x + 57,9;$ $R^2 = 0,77^*$
Коэффициент совместительства	1,14	1,11	1,13	1,04	1,02	1,09 ± 0,01	$y = -0,031x + 1,18;$ $R^2 = 0,81$
Поступило больных	7806	8114	8412	8983	9887	8640,4 ± 164,22	$y = 503,1x + 7131,1;$ $R^2 = 0,94^*$
Хирургическое отделение							
Хирурги штатные	12	12,5	14,25	10	10	11,75 ± 0,4	$y = -0,65x + 13,7;$ $R^2 = 0,33$
Хирурги занятые	8	10	10,5	9	9	9,3 ± 0,19	$y = 0,1x + 9;$ $R^2 = 0,03$
Коэффициент совместительства хирургов	1,5	1,25	1,36	1,1	1,1	1,26 ± 0,03	$y = -0,095x + 1,55;$ $R^2 = 0,76^*$
Поступило больных	1498	1494	1633	1580	2096	1660,2 ± 50,1	$y = 128,2x + 1275,6;$ $R^2 = 0,65^*$

Примечание. * полученное значение достоверно на уровне $p \leq 0,05$.

При этом, на наш взгляд, прослеживаются негативные тенденции: увеличивается количество поступающих в отделение хирургических пациентов ($y = 128,2x + 1275,6;$ $R^2 = 0,65$) на фоне

прежнего количества фактически работающих специалистов ($y = 0,1x + 9;$ $R^2 = 0,03$); коэффициент совместительства у врачей-хирургов несколько выше ($1,26 \pm 0,03$), чем в целом по организации

(1,09 ± 0,01). При этом необходимо подчеркнуть, что уменьшение коэффициента совместительства наблюдается не за счет увеличения фактически принятых на работу новых специалистов, а за счет сокращения штатных должностей. Так, если в 2009 году 12 штатных должностей занимало 8 специалистов (коэффициент совместительства 1,5), то в 2013 году уже 9 специалистов работают на 10 штатных ставках (коэффициент совместительства 1,1). При увеличивающемся потоке пациентов соответственно увеличивается нагрузка на 1 врача. Это может являться одним из факторов, снижающих качество

оказания медицинской помощи больным с острой хирургической патологией.

Одним из критериев качества медицинской помощи может служить срок пребывания больного в стационаре. Согласно нашим данным, средняя длительность одного случая составляет 10,72 ± 0,15 дней, что несколько превышает рекомендуемые значения (средняя длительность пребывания больных в стационаре по хирургическим койкам – 9,9 дней). Среднее число дней занятости койки в году составляет 341,65 ± 8,28, что практически соответствует рекомендуемому значению, находящемуся в диапазоне от 330 до 340 дней (табл. 2).

Таблица 2

Показатели использования коечного фонда, нагрузки персонала хирургического отделения и показатели качества хирургической помощи населению

	2009	2010	2011	2012	2013	M ± m	Уравнение регрессии; уровень значимости
Число среднегодовых коек	60	50	50	50	50	52 ± 0,89	$y = -2,00x + 58,00;$ $R^2 = 0,5^*$
Среднее число койко-дней на должность врача	2158,9	1681,2	1639,1	1866,1	2244,6	1917,98 ± 54,8	$y = 35,63x + 1811,1;$ $R^2 = 0,04$
Поступило больных	1498	1494	1633	1580	2096	1660,2 ± 50,1	$y = 128,2x + 1275,6$ $R^2 = 0,65^*$
Доля сельских жителей	5,87	6,69	4,53	6,52	6,87	6,1 ± 0,19	$y = 0,18x + 5,55$ $R^2 = 0,09$
Доля детей	16,79	13,33	9,81	10,94	13,08	12,79 ± 0,54	$y = -0,98x + 15,73$ $R^2 = 0,34$
Доля старше трудоспособного возраста	31,98	34,81	42,38	47,91	45,94	40,6 ± 1,39	$y = 4,10x + 28,29$ $R^2 = 0,87^*$
Умерло	7	8	15	20	13	12,6 ± 1,06	$y = 2,40x + 5,4;$ $R^2 = 0,51^*$
Доля умерших старше трудоспособного возраста	–	87,50	66,67	85,00	76,92	79,02 ± 1,88	$y = -1,34x + 82,37;$ $R^2 = 0,03$
Госпитальная летальность	0,47	0,54	0,93	1,30	0,62	0,77 ± 0,07	$y = 0,1x + 0,46;$ $R^2 = 0,23$
Летальность в группе старше трудоспособного возраста	–	1,33	1,43	2,23	1,03	1,5 ± 0,1	$y = 0,30x + 0,32;$ $R^2 = 0,33$
Проведено больными койко-дней	17271	16812	17211	16795	20201	17658 ± 287,7	$y = 584,30x + 15905,1;$ $R^2 = 0,41$
Средняя длительность одного случая	11,53	11,25	10,54	10,63	9,64	10,72 ± 0,15	$y = -0,44x + 12,04;$ $R^2 = 0,9^*$
Средний оборот койки, больных	24,5	29,22	32,08	30,44	41,84	31,62 ± 1,27	$y = 3,59x + 20,85;$ $R^2 = 0,79^*$
Среднее число дней занятости койки в году	287,8	336,2	344,2	335,9	404,1	341,65 ± 8,28	$y = 23,20x + 272,05;$ $R^2 = 0,79^*$

Примечание. * полученное значение достоверно на уровне $p \leq 0,05$.

Важнейшим показателем работы хирургических отделений является госпитальная летальность которая за анализируемый период увеличилась с 0,47 до 0,62 % ($y = 0,1x + 0,46$; $R^2 = 0,23$), тогда как в целом по стационару имеется достоверная тенденция к снижению с 1,17 % в 2009 году до 0,8 % в 2013 году ($y = -0,10x + 1,37$; $R^2 = 0,7$). Наибольший удельный вес (79,02 % \pm 1,88) при этом приходится на лиц старше трудоспособного возраста. Возрастная структура поступающего в хирургическое отделение контингента характеризуется тем, что доля лиц пожилого и старческого возраста достоверно выше ($t = 6,06$; $p \leq 0,001$) и составляет $40,6 \pm 1,39$ % по сравнению с долей лиц старше трудоспособного возраста, поступающих в другие отделения стационара $31,76$ % \pm 0,45.

За изученный период в хирургическом отделении произошло достоверное снижение ($t = 8,24$; $p \leq 0,001$) количества диагностических процедур с 2470 в 2009 году до 974 в 2013 году, что также является неблагоприятной тенденцией.

Вторым этапом было проведено анонимное анкетирование 216 пациентов, которые распределились следующим образом: 23 (10,65 %) – дети; 112 (51,85 %) – трудоспособное население; 81 (37,5 %) – лица старше трудоспособного возраста; 58 (26,85 %) женщин и 158 (73,15 %) мужчин. В целом показатель удовлетворенности условиями и результатами оказания медицинской помощи по хирургическому отделению составил 4,78 балла. Наибольшее удовлетворение работой и отношением к ним врачей и медицинских сестер высказали пациенты старшей возрастной группы, тогда как пациенты медицинских работников, квалификацией врачей и наоборот, в то же время поставили минимальные оценки санитарно-гигиеническим условиям, отметили недостаточное обеспечение медикаментами и высказали пожелание об улучшении питания в стационаре.

Выводы

1. В деятельности хирургического отделения отмечаются как позитивные тенденции, связанные с интенсификацией использования хирургического коечного фонда – работой койки в течение года, сокращением средних сроков пребывания больного на койке, так и отрицательные: увеличивающаяся нагрузка на врача из-за увеличивающегося потока поступающих в хирургическое отделение пациентов,

увеличение летальности, особенно в возрастной группе старше трудоспособного возраста; снижение использования диагностических УЗИ-исследований на стационарном этапе, в результате чего наблюдается дисбаланс между ресурсной базой и объемом оказываемой стационарной хирургической помощи.

2. На основании проведенного анкетирования выявлены основные факторы, влияющие на качество медицинской помощи. Предлагаемая методика оценки удовлетворенности качеством услуг многопрофильного стационара пациентами на примере хирургического отделения позволяет проводить оценку организационного и медицинского уровня качества предоставляемых услуг, сравнение в уровне удовлетворенности по учреждению в целом. Выявление проблемных критериев, своевременная их коррекция являются одним из действенных механизмов повышения качества медицинской помощи.

Список литературы

1. Алексеевская Т.И. К вопросу о медицинской и экономической эффективности внедрения новых медицинских технологий сотрудниками клинических кафедр медицинского ВУЗа в клинических учреждениях здравоохранения / Т.И. Алексеевская, М.А. Куперт, А.Ф. Куперт // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 76–80.
2. Астафьев Л.М. Социологический анализ удовлетворенности пациентов оказанием медицинской помощью автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 22 с.
3. Жуков Б. Н. Оптимизация хирургического лечения больных с ущемленной грыжей брюшной стенки / Б.Н. Жуков, С.А. Быстров, Е.В. Шестаков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. № 8. – С. 67–70.
4. Кардаков Н.Л. Оптимизация управления качеством медицинской помощи в хирургическом стационаре: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2002. – 22 с.
5. Методические рекомендации № 2002/92 Управление качеством медицинской помощи в многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении (утв. Минздравом РФ 09.10.2002). – М., 2002. – 26 с.
6. Совцов С.А. Непрерывное медицинское образование врачей хирургических специальностей / С.А. Совцов, А.В. Федоров, М.Л. Таривердиев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 2. – С. 42–49.
7. Суслин С.А. Характеристика основных показателей оценки медицинской деятельности стационарных учреждений // Заместитель главного врача. – 2009. – № 11. – С. 7–11.
8. Тихилов Р.М. Сравнительный анализ изменений показателей работы коечного фонда травматологической службы как одного из направлений (разделов) в хирургической деятельности лечебных учреждений Санкт-Петербурга в 2000 и 2008 гг. / Р.М. Тихилов, С.С. Лучанинов, Т.Н. Воронцова // Травматология и ортопедия России. – 2010. – № 3. – С. 135–142.
9. Чекмазов И.А. Высокотехнологичная медицинская помощь в хирургии / И.А. Чекмазов, А.А. Знаменский, Е.Д. Осминская, А.Н. Медведев, Т.И. Шпажникова, В.В. Квашин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 7. – С. 55–59.

References

1. Alekseevskaja T.I. K voprosu o medicinskoj i jekonomicheskoj jeffektivnosti vnedrenija novyh medicinskih tehnologij sotrudnikami klinicheskikh kafedr medicinskogo VUZa v klinicheskikh uchrezhdenijah zdravoohraneniya / T.I. Alekseevskaja, M.A. Kupert., A.F. Kupert // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2006. no. 3. pp. 76–80.
2. Astaf'ev L.M. Sociologicheskij analiz udovletvorenosti pacientov okazaniem medicinskoj pomoshh'ju avtoref. dis. ... kand. med. nauk / L.M. Astaf'ev Moskva, 2005. 22 p.
3. Zhukov B. N. Optimizacija hirurgicheskogo lechenija bol'nyh s ushhemlennoj gryzhej brjushnoj stenki / B.N. Zhukov, S.A. Bystrov, E.V. Shestakov // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2014. no. 8. pp. 67–70.
4. Kardakov N.L. Optimizacija upravleniya kachestvom medicinskoj pomoshhi v hirurgicheskom stacionare: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / N.L. Kardakov Ufa, 2002. 22 p.
5. Metodicheskie rekomendacii no. 2002/92 Upravlenie kachestvom medicinskoj pomoshhi v mnogoprofil'nom lechebno-profilakticheskom uchrezhdenii (utv. Minzdravom RF 09.10.2002). Moskva. 2002. 26 p.
6. Sovcov S.A. Nepreryvnoe medicinskoje obrazovanie vrachej hirurgicheskikh special'nostej / S.A. Sovcov, A.V. Fedorov, M.L. Tariverdiev // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova 2014. no. 2. pp. 42–49.
7. Suslin S.A. Harakteristika osnovnyh pokazatelej ocenki medicinskoj dejatel'nosti stacionarnyh uchrezhdenij // Zamestiteľ glavnogo vracha. 2009. no. 11. pp. 7–11
8. Tihilov R.M. Sravnitel'nyj analiz izmenenij pokazatelej raboty koechnogo fonda travmatologicheskoy sluzhby kak odnogo iz napravlenij (razdelov) v hirurgicheskoy dejatel'nosti lechebnyh uchrezhdenij Sankt-Peterburga v 2000 i 2008 gg. / R.M. Tihilov, S.S. Luchaninov, T.N. Voroncova // Travmatologija i ortopedija Rossii. 2010. no. 3. pp. 135–142.
9. Chekmazov I.A. Vysokotehnologichnaja medicinskaja pomoshh' v hirurgii / I.A. Chekmazov, A.A. Znamenskij, E.D. Osminskaja, A.N. Medvedev, T.I. Shpazhnikova, V.V. Kvashnin // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2014. no. 7. pp. 55–59.

Рецензенты:

Фролова О.А., д.м.н., профессор кафедры общей гигиены, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань;

Шулаев А.В., д.м.н., доцент кафедры менеджмента в здравоохранении, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

УДК 614.8 + 616-001

МЕХАНИЗМЫ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ОСЛОЖНЕННОЙ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, У ПОСТРАДАВШИХ В ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ В АНАМНЕЗЕ

¹Фирсов С.А., ²Матвеев Р.П.

¹Центр травматологии и ортопедии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль» ОАО РЖД, Ярославль, e-mail: serg375@yandex.ru;

²ФГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, e-mail: Natali.RM@mail.ru

Проведено исследование регуляторно-клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа в патогенезе травматической болезни, осложненной пневмонией, в зависимости от злоупотребления алкоголем в анамнезе. Обследованы 62 пациента с сочетанной черепно-мозговой и скелетной травмой, осложненной нозокомиальной пневмонией, из них 30 человек с алкогольными проблемами. Возраст обследованных больных от 28 до 50 лет, мужского пола, в среднем $34 \pm 1,6$ года. Длительность развития нозокомиальной пневмонии составила в среднем 48,2 часа при колебаниях от 48 до 96 часов. Исследован иммунный статус на момент развития нозокомиальной пневмонии и в динамике проводимой терапии в зависимости от алкогольного отягощения. Показано, что иммунодефицитное состояние, характерное для лиц с сочетанной черепно-мозговой и скелетной травмой, отягощенной алкогольным потреблением, проявляется не только недостаточностью в гуморальном звене иммунной системы и выражается в значимом снижении уровней иммуноглобулинов, но и недостаточностью клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: травматическая болезнь, дорожно-транспортный травматизм, сочетанная черепно-мозговая и скелетная травма, ассоциированная с алкогольным потреблением, иммунный статус, нозокомиальная пневмония

MECHANISMS OF IMMUNE RESPONSE IN TRAUMATIC DISEASE COMPLICATED BY NOSOCOMIAL PNEUMONIA, HAVE THE VICTIMS OF ROAD TRAFFIC ACCIDENTS, DEPENDING ON ALCOHOL ABUSE HISTORY

¹Firsov S.A., ²Matveev R.P.

¹Center of Traumatology and Orthopedics of Itinerary Affiliated Hospital of JSC Russian Railways, Yaroslavl, e-mail: serg375@yandex.ru;

²North State Medical University, Arhangelsk, e-mail: Natali.RM@mail.ru

A study of regulatory and cellular and humoral immune response mechanisms in the pathogenesis of combined craniocerebral and skeletal injury complicated by pneumonia, according to a history of alcohol problems. The study included 62 patients with combined craniocerebral and skeletal injury complicated by nosocomial pneumonia, including 30 people with alcohol problems. Age examinees of 28 to 50 years old, male, an average of $34 \pm 1,6$ years. Duration of nosocomial pneumonia averaged 48,2 hours with fluctuations from 48 to 96 hours. Investigated the immune status at the time of development of nosocomial pneumonia and in the dynamics of therapy, depending on the complication of alcohol. It is shown that immunodeficiency characteristic of individuals with combined cranial and skeletal trauma, burdened by alcohol consumption, failure is manifested not only in the humoral immune system, and is expressed in a significant decrease in the levels of immunoglobulins, but in the failure of cellular immunity.

Keywords: traumatic illness, road traffic injuries, combined craniocerebral and skeletal injury associated with alcohol consumption, immune status, nosocomial pneumonia

Проблема совершенствования системы медицинского обеспечения пострадавших в чрезвычайных ситуациях при сочетанных черепно-мозговых и скелетных травмах (СЧМСТ) не теряет своей актуальности в связи со сложностью и непредсказуемостью повреждений [1, 2, 4–6]. Кроме того, по нашим данным, практически у половины пострадавших выявляется алкогольное опьянение разной степени выраженности или алкоголизм в анамнезе [3]. Период реабилитации при сочетанных черепно-мозговых и скелетных травмах нередко осложня-

ется нозокомиальной пневмонией, при этом данное осложнение чаще встречается у лиц, злоупотребляющих алкоголем или получивших травму в состоянии тяжелого алкогольного опьянения. Так, в наших наблюдениях течение травматической болезни осложнилось нозокомиальной пневмонией у лиц без наличия алкогольных проблем в 32% случаев, а у лиц с указанием на злоупотребление алкоголем в анамнезе – в 56% случаев при равной степени тяжести травмы, что статистически достоверно при $p < 0,001$. При этом течение пневмонии было более за-

тяжным у лиц с алкогольными проблемами, что предположительно может быть связано с дисфункцией иммунных механизмов, сформированных на почве алкогольного злоупотребления.

Целью исследования было рассмотрение роли регуляторно-клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа в патогенезе СЧМСТ, осложненной пневмонией, в зависимости от злоупотребления алкоголем в анамнезе.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 62 пациента с травматической болезнью вследствие СЧМСТ, осложненной нозокомиальной пневмонией. Возраст обследованных больных от 28 до 50 лет, в среднем $34 \pm 1,6$ года. Длительность развития нозокомиальной пневмонии составила в среднем 48,2 часа при колебаниях от 48 до 96 часов. Все пациенты были мужского пола.

Контрольную группу составили 80 здоровых доноров-мужчин, обследованных в отделении переливания крови и признанных практически здоровыми. Возраст доноров колебался, от 31 до 54 лет, составляя в среднем $42,4 \pm 2,1$ г.

В зависимости от наличия алкогольных проблем в анамнезе были сформированы 2 группы:

1 группа – сочетание черепно-мозговой и скелетной травмы (СЧМСТ) – 32 пациента;

2 группа – сочетание черепно-мозговой и скелетной травмы с алкогольными проблемами в анамнезе (СЧМСТ + АА) и положительными биохимическими маркерами алкогольного потребления – 30 пациентов.

Резерв здоровья оценивался у больных на момент поступления в клинику, а также при постановке диагноза «нозокомиальная пневмония» по системе APACHE-II (Acute Physiological Chronic Health Evolution – шкала оценки острых и хронических изме-

нений), а также система SOFA (Sepsis – related Organ Failure Assessments или Score Sequential Organ Failure Assessment – шкала оценки степени полиорганной недостаточности, основных систем организма).

Определение уровня иммунорегуляторных клеточных субпопуляций: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 и CD95. Оценка иммунного статуса включала определение относительного и абсолютного содержания различных субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии (FACScan, Becton Dickinson) с помощью моноклональных антител (ТОО «Сорбент», Москва). Забор крови осуществлялся при поступлении больного в стационар (1 исследование), на 3 сутки (2 исследование), на 7 сутки (3 исследование) и на 14 сутки (4 исследование) проводимой терапии.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Stat Soft Statistica 6.0, 2000.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение иммунологического статуса больных необходимо проводить с учетом как гуморального, так и клеточного звена иммунной системы, в связи с чем было исследовано состояние субпопуляционного звена клеточного иммунитета, у больных с СЧМСТ, в дальнейшем осложнившейся нозокомиальной пневмонией, в зависимости от алкогольного потребления в анамнезе. Проводилось исследование динамики изменения уровня иммунорегуляторных клеток CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 и CD95 на фоне проводимого лечения. Исследования проводилось на момент развития нозокомиальной пневмонии, на 7 сутки и на 14 сутки проводимой терапии (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменения уровней субпопуляционного состава клеточного звена иммунитета на фоне проводимой терапии

Показатели		Контрольная группа	На момент развития нозокомиальной пневмонии	7 сутки	14 сутки
CD 3 Кл/мкл	1 группа	$73,4 \pm 1,7$	$78,5 \pm 3,3^*$	$80,4 \pm 1,7^*$	$75,4 \pm 1,7^*$
	2 группа		$68,3 \pm 3,2^*$	$55,1 \pm 1,5^*$	$57,4 \pm 1,2^*$
CD 4 Кл/мкл	1 группа	$40,4 \pm 2,4$	$47,2 \pm 1,2^*$	$48,5 \pm 1,6$	$43,3 \pm 1,3^*$
	2 группа		$35,8 \pm 1,3$	$22,4 \pm 1,2^*$	$25,5 \pm 1,5^*$
CD 8 Кл/мкл	1 группа	$24,8 \pm 1,4$	$29,8 \pm 2,2^*$	$32,7 \pm 4,1$	$25,3 \pm 1,7^*$
	2 группа		$20,3 \pm 3,2^*$	$14,8 \pm 1,3^*$	$16,4 \pm 1,3^*$
CD 16 Кл/мкл	1 группа	$13,6 \pm 1,3$	$18,9 \pm 1,2^*$	$19,6 \pm 1,1^*$	$14,2 \pm 1,1^*$
	2 группа		$10,8 \pm 1,2^*$	$8,2 \pm 2,1^*$	$9,3 \pm 1,0^*$
CD 19 Кл/мкл	1 группа	$9,8 \pm 0,7$	$13,8 \pm 1,4^*$	$14,9 \pm 1,4^*$	$10,2 \pm 1,3^*$
	2 группа		$7,6 \pm 1,7^*$	$5,4 \pm 1,4^*$	$6,5 \pm 1,4^*$
CD 95 Кл/мкл	1 группа	$0,9 \pm 0,01$	$1,3 \pm 0,3^*$	$1,6 \pm 0,4^*$	$1,1 \pm 1,9^*$
	2 группа		$0,7 \pm 0,1^*$	$0,4 \pm 0,1^*$	$0,5 \pm 1,3^*$

Примечание. * – $P < 0,05$ по сравнению с контрольными значениями.

К 7 суткам проводимой терапии наблюдались различные изменения показателя CD3 в 1 группе до $80,4 \pm 1,7$ кл/мкл, ($P < 0,05$). Во 2 группе уровень данного показателя составил $55,1 \pm 1,5$ кл/мкл ($P < 0,05$). К 14 суткам проводимой терапии отмечалось снижение уровня CD3 в 1 группе до $75,4 \pm 1,7$ кл/мкл, тогда как во 2 группе отмечалось небольшое увеличение данного показателя до $57,4 \pm 1,2$ ($P < 0,05$).

Анализ результатов исследования динамики изменения уровня CD4 хелперной субпопуляции выявил высокий уровень данного показателя на момент развития нозокомиальной пневмонии в группе 1 и некоторое повышение на 7 сутки терапии, затем снижение на 14 сутки, не достигающее, однако, контрольных значений. Во 2 группе уровень CD4 изначально был снижен, на 7 сутки произошло еще большее достоверное его снижение, до $22,4 \pm 1,2$ кл/мкл ($P < 0,05$), и незначительное повышение на 14 сутки. На 14 сутки проводимой терапии уровень CD4 у больных 1 и 2 группы достоверно различался ($P < 0,05$).

На момент развития нозокомиальной пневмонии у больных с СЧМСТ 1 группы уровень CD8 клеток диагностировался выше контрольных значений, а у больных 2 группы – ниже контрольных значений. На фоне проводимой терапии к 7 суткам отмечалось незначительное повышение уровня CD8 клеток в группе 1 и дальнейшее снижение данного показателя в группе 2. Так, в 1 группе уровень CD8 клеток составил $32,7 \pm 4,1$ кл/мкл, во 2 группе произошло снижение до $14,8 \pm 1,3$ кл/мкл.

К 14 суткам проводимой терапии отмечается снижение уровня CD8 клеток, но не до контрольных значений. В 1 группе уровень CD8 клеток составил $25,3 \pm 1,7$ кл/мкл, во 2 группе отмечалось небольшое повышение до $16,4 \pm 1,3$ кл/мкл.

При анализе табл. 1 видно, что на момент развития нозокомиальной пневмонии уровень CD16 клеток превышал контрольные значения в группе 1, а в группе 2 отмечалось снижение данного показателя по сравнению с контрольными значениями. На фоне проводимой терапии к 7 суткам произошло повышение уровня CD16 клеток в группе 1, до $19,6 \pm 1,1$ кл/мкл, во 2 группе данный показатель снизился до $8,2 \pm 2,1$ кл/мкл.

К 14 суткам проводимой терапии в группах больных с СЧМСТ без АА отмечалось достоверное снижение данного показателя. В 1 группе до $14,2 \pm 1,1$ кл/мкл, во 2 группе отмечалось незначительное повышение данного показателя до $9,3 \pm 1,0$ кл/мкл.

При анализе табл. 1 видно, что уровень CD19 клеток на момент развития нозокоми-

альной пневмонии достоверно превышает контрольные значения, а во 2 группе больных происходит понижение в 0,7 раза.

На фоне проводимой терапии к 7 суткам отмечалось некоторое повышение уровня CD19 клеток по сравнению с исходными показателями. Так, в 1 группе уровень CD19 клеток повысился до $14,9 \pm 1,4$ кл/мкл, во 2 группе произошло снижение данного показателя до $5,4 \pm 1,4$ кл/мкл.

К 14 суткам проводимой терапии произошло достоверное снижение уровня CD19 клеток, но не до контрольных значений. Так, в 1 группе уровень CD19 снизился до $10,2 \pm 1,3$ кл/мкл, во 2 группе отмечалось незначительное повышение до $6,5 \pm 1,4$ кл/мкл.

При исследовании уровня CD95 клеток на момент развития нозокомиальной пневмонии отмечено некоторое повышение данного показателя у больных 1 группы и снижение во 2 группе. К 7 суткам проводимой терапии произошло незначительное достоверное повышение уровня CD95 клеток, причем больше в 1 группе. В 1 группе уровень CD95 клеток вырос до $1,6 \pm 0,4$ кл/мкл, во 2 группе произошло снижение до $0,4 \pm 0,1$ кл/мкл. К 14 суткам проводимой терапии отмечено снижение уровня CD95 клеток по сравнению с 7 сутками у больных группы 1 и незначительное повышение данного показателя у больных 2 группы. Так, в 1 группе уровень CD95 клеток снизился до $1,1 \pm 1,9$ кл/мкл. Во 2 группе уровень показателя незначительно возрос до $0,5 \pm 1,3$ кл/мкл.

Для исследования гуморального звена иммунной системы проводилось определение содержания IgA, IgM и IgG.

Как видно из табл. 2, к 7 суткам проводимой терапии уровень IgA достоверно повысился по сравнению с контрольными значениями в 1 группе в 5,7 раза до $10,3 \pm 0,7$ г/л ($P < 0,05$). Во 2 группе произошло снижение в 0,6 раз, что составило $0,7 \pm 1,3$ г/л ($P < 0,05$) (табл. 2).

По-видимому, такое значительное повышение уровня IgA в группе 1 к 7 суткам связано с фазностью антителообразования, необходимой для достаточной защиты организма, а также с тем, что IgA в основном синтезируется В-лимфоцитами лимфоидной ткани слизистых оболочек.

К 14 суткам произошло достоверное снижение уровня IgA в 1 группе, но не до контрольных значений ($P < 0,05$). Так, в 1 группе уровень IgA снизился до $4,1 \pm 0,6$ г/л, а во второй группе отмечено незначительное повышение до $0,9 \pm 0,4$ г/л. Следует отметить, что у больных с СЧМСТ без АА уровень IgA более повышается к 7 суткам, что является достаточным для полноценного иммунного ответа.

Таблица 2

Динамика изменения уровня антителообразования на фоне проводимой терапии

Показатели		Контр. группа	На момент развития нозокомиальной пневмонии	7 сутки	14 сутки
Ig A г/л	1 группа	1,8 ± 0,16	1,8 ± 0,5*	10,3 ± 0,7*	4,1 ± 0,6*
	2 группа		1,1 ± 0,5*	0,7 ± 1,3*	0,9 ± 0,4*
Ig M г/л	1 группа	0,8 ± 0,07	2,7 ± 0,3*	2,9 ± 0,2*	2,7 ± 0,5*
	2 группа		0,4 ± 0,2*	0,2 ± 0,3*	0,3 ± 0,2
Ig G г/л	1 группа	14,6 ± 4,4	16,6 ± 1,7	19,6 ± 1,3*	13,8 ± 1,5
	2 группа		11,8 ± 1,7*	9,2 ± 1,7*	10,2 ± 1,3*

Примечание. * – P < 0,05 по сравнению с контрольными значениями.

При исследовании содержания IgM на момент развития нозокомиальной пневмонии отмечается достоверное повышение его уровня в 1 группе, а у больных 2 группы отмечается понижение данного показателя (P < 0,05). Так, в 1 группе содержание IgM составило 2,7 ± 0,3 г/л, во 2 группе – 0,4 ± 0,2 г/л. В 1 группе к 7 суткам проводимой терапии уровень IgM достоверно повысился до 2,9 ± 0,2 г/л, а к 14 суткам произошло снижение до 2,7 ± 0,5 г/л (P < 0,05). Во 2 группе к 7 суткам проводимой терапии уровень IgM достоверно снизился до 0,2 ± 0,3 г/л (P < 0,05), а к 14 суткам произошло незначительное повышение до 0,3 ± 0,2 г/л.

Уровень IgM существенно более низкий у больных с СЧМСТ + АА, причем нормализация уровня IgM до контрольных значений к 14 суткам не происходит в обеих группах.

К 7 суткам уровень IgG в 1 группе достоверно вырос в 1,2 раза, во 2 группе произошло снижение данного показателя в 0,8 раз по сравнению с контрольными значениями (P < 0,05). Рост уровня IgG значительно выше в группах больных с СЧМСТ без АА. На фоне проводимой терапии к 14 суткам происходило снижение уровня IgG до контрольных значений в 1 группе больных. Во 2 группе происходило незначительное повышение уровня IgG к 14 суткам, но до контрольных значений не происходило (P < 0,05). Уровень IgG к 14 суткам во 2 группе составил 10,2 ± 1,3 г/л.

Суммируя результаты исследования динамики изменения уровней IgA, IgM и IgG, можно говорить о том, что на уровень достаточного антителообразования, необходимого для эффективной защиты организма от

развившейся нозокомиальной пневмонии, отрицательно влияет алкоголизация в анамнезе травмированного пациента.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что иммунодефицитное состояние, характерное для лиц с травматической болезнью, отягощенной алкогольным потреблением, проявляется не только недостаточностью в гуморальном звене иммунной системы и выражается в значимом снижении уровней иммуноглобулинов, но и недостаточностью клеточного звена иммунитета.

Полученные данные позволяют предположить, что патогенетические механизмы у лиц, получивших сочетанную травму, отличаются в зависимости от алкогольного отягощения, что накладывает отпечаток на клиническое течение и обуславливает необходимость дифференцированного терапевтического подхода.

Список литературы

1. Козлов В.К., Профиль цитокинов у пострадавших с политравмой в динамике посттравматического периода / В.К. Козлов, И.Р. Малыш // Вестн. Рос. Воен.- мед. акад. – 2006. – № 1 (15). – С. 76–80.
2. Матвеев Р.П. Летальность при множественной и сочетанной травме: обстоятельства и механизм травм, причины и пути снижения летальных исходов // Экология человека. – 2008. – № 4. – С. 46–50.
3. Повреждения при дорожно-транспортных происшествиях и их последствия: нерешенные вопросы, ошибки и осложнения: материалы II Московского конгресса травматологов и ортопедов. – М., 2011.
4. Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клини. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.

5. Фирсов С.А. Сочетанные черепно-мозговые и скелетные травмы, полученные в состоянии алкогольного опьянения // Международный научный журнал «Мир науки, культуры, образования» – 2012 – № 6, ч. 2. – С. 245–249.

6. Шуматова Т.А., Шуматов В.Б., Маркелов Е.В. и др. Роль оксида и цитокинов в развитии синдрома острого повреждения легких // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 1. – С. 15–19.

References

1. Kozlov V.K., Profil' citokinov u postradavshih s politravmoj v dinamike posttraumaticeskogo perioda / V.K. Kozlov, I.R. Malyshev // Vestn. Ros. Voen.- med. akad. 2006. no. 1 (15). pp. 76–80.

2. Matveev R.P. Letal'nost' pri mnozhestvennoj i sochetannoj travme: obstojatel'stva i mehanizm travm, prichiny i puti snizhenija letal'nyh ishodov // Jekologija cheloveka. 2008. no. 4. pp. 46–50.

3. Materialy II Moskovskogo kongressa travmatologov i ortopedov «Povrezhdenija pri dorozhno-transportnyh proisshestvijah i ih posledstvija: nereshennye voprosy, oshibki i oslozhenija». Moskva, 2011.

4. Ostrovskij V.K., Mashhenko A.V., Jangolenko D.V., Markarov S.V. Pokazateli krovi i lejkocitarnogo indeksa intoksikacii v ocenke tjazhesti i opredelenii prognoza pri vospalitel'nyh, gnojnyh i gnojno-destruktivnyh zabolevanijah // Klin. lab. diagnostika. 2006. no. 6. pp. 50–53.

5. Firsov S.A. Sochetannye cherepno-mozgovye i skeletnye travmy, poluchennye v sostojanii alkohol'nogo op'janenija // Mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal «Mir nauki, kul'tury, obrazovanija» 2012 no. 6, ch. 2. pp. 245–249.

6. Shumatova T.A., Shumatov V.B., Markelov E.V. i dr. Rol' oksida i citokinov v razvitii sindroma ostrogo povrezhdenija legkih // Vestnik intensivnoj terapii. 2010. no. 1. pp. 15–19.

Рецензенты:

Черепкова Е.В., д.м.н., научный сотрудник, ФГБУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины» СО РАМН, г. Новосибирск;

Хаснулин В.И., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 616.24-002

СОСТОЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Халимов Ю.Ш., Рубцов Ю.Е., Язенок А.В., Гайдук С.В., Гусев Р.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: bua.medic80@mail.ru

Представлены результаты анализа 75 историй болезни военнослужащих, лечившихся в военных госпиталях по поводу внебольничной пневмонии. Установлено, что внебольничная пневмония тяжелого течения у военнослужащих молодого возраста характеризуется транзиторным снижением уровня свободного трийодтиронина при отсутствии структурных изменений щитовидной железы, что коррелирует с артериальной гипотензией, нарушением сознания, ростом количества баллов по шкалам SMART-COP, SCAP и сроками госпитализации. Функциональные расстройства щитовидной железы являются отражением неблагоприятной эндокринно-метаболической ситуации в организме, сочетаются с более тяжелым течением пневмонии, при этом данные изменения у военнослужащих молодого возраста с внебольничной пневмонией тяжелого течения носят более выраженный характер. Снижение уровня свободного трийодтиронина в сыворотке крови менее 2,62 пг/мл у военнослужащих молодого возраста с внебольничной пневмонией является маркером тяжелого и неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: пневмония, внебольничная пневмония, пневмония тяжелого течения, военнослужащие молодого возраста, уровень свободного трийодтиронина

THE STATE OF THE THYROID STATUS IN PATIENTS WITH SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Khalimov Y.S., Rubtsov Y.E., Yazenok A.V., Gayduk S.V., Gusev R.V.

Militari Medical Academy, Saint-Petersburg, e-mail: bua.medic80@mail.ru

The results of the analysis of 75 case histories of servicemen who were treated in military hospitals to community-acquired pneumonia. It has been established that community-acquired pneumonia heavy flow in young military is characterized by a transient decrease in levels of free triiodothyronine in the absence of structural changes in the thyroid gland, which correlates with arterial hypotension, impaired consciousness, increasing the number of points on the scale SMART-COP, SCAP and length of hospitalization. Functional disorders of the thyroid gland is a reflection of adverse endocrine-metabolic situation in the body, combined with more severe pneumonia, with these changes in military young age with community-acquired pneumonia heavy flow are more pronounced. Reduced levels of free triiodothyronine in serum less than 2.62 pg/ml in young military with community-acquired pneumonia is a marker of severe and unfavorable course of the disease.

Keywords: pneumonia, community-acquired, heavy flow, the soldiers of the young age, levels of free triiodothyronine

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее распространенным заболеваниям в ВС РФ и является одной из ведущих причин смерти. Ежегодно в России внебольничная пневмония диагностируется у 1,5 миллиона человек (3,9 на 1000 населения), из них тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания составляет около 5 и 2% соответственно [8].

Согласно официальной статистике в 2010 г. в РФ зарегистрировано 713 380 случаев заболевания, что составило 5,02‰ [4, 7]. Наиболее высокая заболеваемость внебольничной пневмонией отмечена в Центральном, Сибирском и Северо-Западном федеральных округах, наименьшая – в Южном федеральном округе.

Одним из контингентов, наиболее подверженных внебольничной пневмонии, являются военнослужащие. В частности, среди военнослужащих, проходящих службу по призыву, заболеваемость внебольничными пневмониями составила в 2010 году – 55,42%, в 2011 году – 55,53% и зачастую

носила вспышечный характер [6]. Наибольшие показатели заболеваемости ВП регистрируются в учебных центрах среди военнослужащих-новобранцев в период формирования воинских коллективов [6].

В последние годы все активнее ведется поиск маркеров тяжелого течения пневмонии, которые могли бы использоваться в качестве критериев оценки эффективности лечения и прогноза. По данным литературы одним из таких маркеров при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, сепсисе, тяжелой сердечной недостаточности, инфаркте миокарда может являться концентрация трийодтиронина [1, 2, 5, 9, 12].

Острые воспалительные процессы являются мощными стрессовыми факторами, индуцирующими развитие целого комплекса метаболических изменений в организме, в которые неизбежно вовлекается гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система. В условиях затянувшегося патологического состояния нехватка тиреоидных гормонов приводит к снижению скорости метаболи-

ческих процессов в клетке. При тяжелых соматических заболеваниях могут выявляться отклонения от нормы содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови, в том числе при здоровой щитовидной железе [1, 2, 5, 9, 12].

В связи с изложенным целью настоящего исследования состояла в оценке динамики, диагностической значимости (информативности) уровня гормонов щитовидной железы у военнослужащих молодого возраста с внебольничной пневмонией тяжелого течения.

Материалы и методы исследования

В работе использованы данные проспективного анализа 75 историй болезни больных, лечившихся в военных госпиталях Министерства обороны РФ и клиниках терапевтического профиля ВМедА по поводу ВП. Больные были разбиты на 3 группы по 25 человек в каждой: 1-я группа – лица с ВП тяжелого течения в возрасте старше 28 лет, 2-я группа – военнослужащие по призыву с ВП нетяжелого течения в возрасте до 28 лет включительно, третья – военнослужащие по призыву с ВП тяжелого течения в возрасте до 28 лет включительно.

Оценка тиреоидного статуса включала в себя активный опрос, ориентированный на выявление жалоб, указывающих на возможные нарушения функции ЩЖ, пальпаторную оценку размеров и структуры ЩЖ, с добровольного согласия пациента определение в крови концентрации общего и свободного тироксина, общего и свободного трийодтиронина, тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопе-

роксидазе (АТ ТПО). Пробы крови на гормональное исследование забирали из локтевой вены: в первые сутки госпитализации, в динамике на 10–14 сутки пребывания в стационаре. Всем больным проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с оценкой эхоструктуры и вычислением ее объема в мл.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение.

Для анализа нормально распределенных признаков использовали параметрические методы статистического анализа, а при несоответствии данных закону нормального распределения и для сравнения качественных признаков – непараметрические. Сравнение количественных показателей проводили с помощью t -критерия Стьюдента (для зависимых переменных). Для анализа связей между изучаемыми признаками (коррелирующий) применяли непараметрический метод Спирмана (r). Корреляционная связь между величинами оценивалась как слабая при значениях коэффициента корреляции менее 0,25, от 0,25 до 0,75 – как связь средней силы, при коэффициенте корреляции более 0,75 – как сильная. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью выявления особенностей функционального состояния щитовидной железы у больных с ВП были проанализированы данные исследования гормонального статуса.

Результаты исследования функционального состояния щитовидной железы у больных ВП

Показатели		1 группа (n – 25)	2 группа (n – 25)	3 группа (n – 25)
ТТГ, МкМЕ/мл	при поступлении	1,45 ± 0,34²	1,32 ± 0,32	2,11 ± 0,23³
	10–14 сут	1,15 ± 0,21	1,2 ± 0,21	1,05 ± 0,25
Свободный T ₃ , пг/мл	при поступлении	3,12 ± 0,54²	3,34 ± 0,1	2,21 ± 0,69³
	10–14 сут	3,76 ± 0,45	3,73 ± 0,55	3,71 ± 0,21
Свободный T ₄ , нг/дл	при поступлении	1,87 ± 0,19	2,04 ± 0,20	1,69 ± 0,26
	10–14 сут	2,15 ± 0,19	2,25 ± 0,17	2,10 ± 0,31

Примечания:

¹ – различия в 1 и 2 группе с $p < 0,05$;

² – различия в 1 и 3 группе с $p < 0,05$;

³ – различия в 2 и 3 группе с $p < 0,05$.

При сравнении показателей функционального состояния щитовидной железы при поступлении в стационар у военнослужащих с ВП различного возраста установлены существенные отличия в гормональном статусе (таблица). Так, средние уровни тиреотропного гормона у военнослужащих 3 группы были достоверно выше, чем у военнослужащих 1 группы, на 31 и на 37% выше, чем у военнослужащих 2 группы. Средние уровни свободной фракции трийодтиронина у военнослужащих 3 группы

были достоверно ниже (на 29%), чем у военнослужащих 1 группы, и на 34%, чем у военнослужащих 2 группы. Достоверных различий при сравнении аналогичных показателей у 1 и 2 групп выявлено не было. Уровень свободного тироксина у военнослужащих изучаемых групп достоверно не отличался.

При выполнении УЗИ щитовидной железы на всех этапах обследования у данных военнослужащих изменений эхоструктуры паренхимы не выявлено.

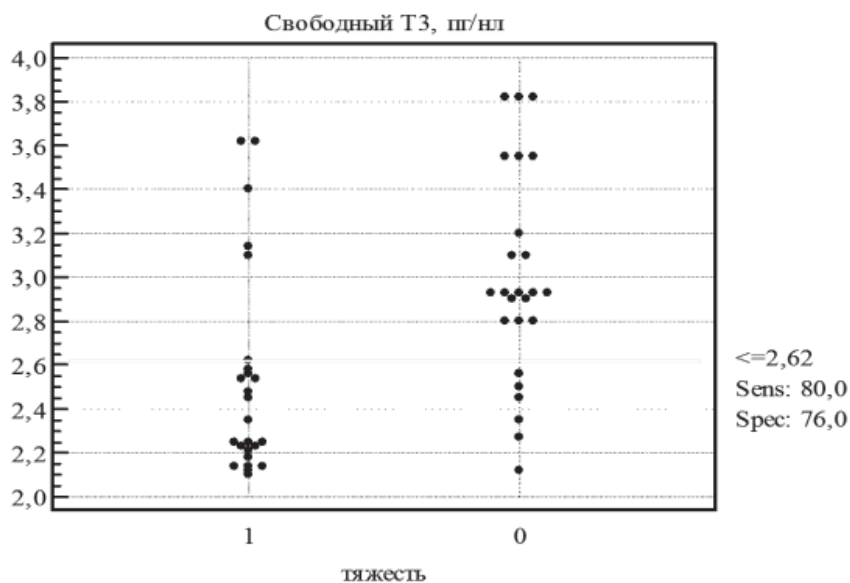
Детальная оценка уровней тиреоидных гормонов у каждого отдельного пациента с ВП выявила достаточно высокую частоту функциональных сдвигов тиреоидного статуса. У 6 из 25 пациентов ВП 3 группы, практически у четверти больных (25%), наблюдались функциональные отклонения в тиреоидном статусе, проявляющиеся снижением ниже нормативного уровня свободного трийодтиронина. У 1 из 25 больных 1 группы также наблюдалось снижение уровня свободного трийодтиронина.

Проведенный корреляционный анализ в группе пациентов молодого возраста с ВП тяжелого течения показал наличие тесных взаимосвязей тиреоидных гормонов с клинико-лабораторными данными, отражающими тяжесть патологического процесса. В частности, выявлена отрицательная связь уровня свободного трийодтиронина с количеством баллов тяжести по шкалам SMRT-CO ($r = -0,62$; $p < 0,05$) и SCAP ($r = -0,58$; $p < 0,05$), с продолжительностью лечения в стационаре ($r = -0,53$; $p < 0,05$), положительная корреляция уровня свободного трийодтиронина с наличием артериальной гипотензии ($r = 0,52$; $p < 0,05$). Эти данные подтверждают влияние тяжести пневмонии на показатели тиреоидного статуса.

В динамике произошел достоверный рост исходно низких уровней свободной фракции трийодтиронина, которые на 10–14 сутки пребывания в стационаре приблизились к среднему уровню 1 группы и средним популяционным значениям. Также на 10–14 сутки нормализовался исходно повышенный уровень тиреотропного гормона. Нормализация тиреоидного статуса сопровождалась улучшением клинической картины, стабилизацией состояния больного, купированием дыхательной недостаточности, лейкоцитоза, нормализацией биохимических показателей, маркеров цитолиза.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о позитивном влиянии адекватной терапии основного заболевания на функциональные отклонения тиреоидного статуса при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, сепсисе, тяжелой сердечной недостаточности и других патологических состояниях [3, 5, 10, 11, 13, 14, 15].

С целью определения у военнослужащих с ВП тяжелого течения молодого возраста порогового значения уровня свободного трийодтиронина с лучшими показателями прогностической значимости проведен ROC-анализ.



Результаты ROC-анализа уровня свободного трийодтиронина у военнослужащих молодого возраста с ВП тяжелого течения

Из представленных на рисунке данных видно, что наилучшее сочетание чувствительности и специфичности определяется при уровне свободного трийодтиронина 2,62 пг/мл.

Таким образом, исследование уровня свободного трийодтиронина может рассматриваться как дополнительный критерий степени

тяжести внебольничной пневмонии у военнослужащих молодого возраста для оптимизации лечебных мероприятий у данной категории лиц.

Выводы

1. Внебольничная пневмония тяжелого течения у военнослужащих молодого возраста

характеризуется транзиторным снижением уровня свободного трийодтиронина при отсутствии структурных изменений щитовидной железы, что коррелирует с артериальной гипотензией, нарушением сознания, ростом количества баллов по шкалам SMART-COP, SCAP и сроками госпитализации.

2. Функциональные расстройства щитовидной железы являются отражением неблагоприятной эндокринно-метаболической ситуации в организме, сочетаются с более тяжелым течением пневмонии, при этом данные изменения у военнослужащих молодого возраста с внебольничной пневмонией тяжелого течения носят более выраженный характер.

3. Снижение уровня свободного трийодтиронина в сыворотке крови менее 2,62 пг/мл у военнослужащих молодого возраста с внебольничной пневмонией является маркером тяжелого и неблагоприятного течения заболевания.

Список литературы

1. Балтиньш М.Г. Сочетание и взаимосвязь нарушений функции щитовидной железы с бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26. – Рига, 1988. – 163 с.
2. Башкова И.Б. Особенности тиреоидного статуса у больных остеоартрозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39. – Казань, 2002. 24 е.: – Библиограф.: С. 21–23.
3. Васильев И.Т. Механизм развития эндотоксикоза при острых гнойных заболеваниях органов брюшной полости // Хирургия. – 1995. – № 2. – С. 54.
4. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ: Метод. указания / А.Н. Кучмин, В.Г. Акимкин, А.И. Синопальников. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2010. – 66 с.
5. Максимова М.Е. Внебольничная пневмония: анализ функциональных сдвигов тиреоидного статуса // Здравоохранение Чувашии. – 2007. – № 2, – С. 16–19.
6. Состояние терапевтической помощи в Вооруженных силах Российской Федерации в 2011 году: проблемы и пути решения. Отчет главного терапевта МО РФ. – СПб. – 2012.
7. Суринов, А.Е. Российский статистический ежегодник. 2010: Стат.сб./Росстат. / А.Е. Суринов и др. – М., 2011. – 786 с.
8. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А.Г. Чучалин и др. – М., 2010. – 106 с.
9. Чучалин А.Г. Диагностика и лечение пневмонии с позиций медицины доказательств. В трех частях / А.Г. Чучалин, А.Н. Цой, В.В. Архипов // Consilium medicum. – 2002. – № 12. – С. 3–67.
10. Anita Boelen, Joan Kwakkel, and Eric Fliers. Beyond Low Plasma T3: Local Thyroid Hormone Metabolism during Inflammation and Infection // Endocrine Reviews. – 2011. – № 32. – P. 5.
11. Goichot B. Euthyroid sick syndrome: recent physiopathologic findings // Revue de medicine interne. 1998. – Vol. 19 – № 9. – P. 640648.
12. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections / G. Huchon, H. Woodhead, G. Gialdroni-Grassi et al. // Eur. Respir. J. 1998. – Vol. 11. – P. 986–991.
13. Kaptein E.M. Thyroid hormone metabolism in illness / E.M. Kaptein. In: Hennemann G. (ed) Thyroid Hormone Metabolism, Basic and Clinical Endocrinology Series. Marcel-Dekker. – New York, Vol. 8. – P. 297–333.
14. Langton J.E. Nonthyroidal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients / J.E. Langton, G.A. Brent // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2002. Vol. 31. no. 1. pp. 159–172.
15. Prognostic values of serum cytokines in septic shock / C. Martin, P. Saux, J.L. Mege et al. // Intensive Care Med. – 1994. – Vol. 4. – pp. 272–277.

References

1. Baltinysh M.G. Sochetanie i vzaimosvjaz' narushenij funkcii shhitovidnoj zhelezy s bronhial'noj astmoj i drugimi allergicheskimi boleznjami: diss. kand. med. nauk: 14.00.26. / M.G. Baltinysh. Riga. 1988. 163 p.
2. Bashkova I.B. Osobennosti tireoidnogo statusa u bol'nyh osteoartrozom: avtoref. diss. kand. med. nauk: 14.00.39 / I.B. Bashkova. Kazan', 2002. 24 e.: Bibliograf.: pp. 21–23.
3. Vasil'ev I.T. Mehanizm razvitija jendotoksikoza pri ostryh gnojnyh zabolevanijah organov brjushnoj polosti // Hirurgija. 1995. no. 2. pp. 54.
4. Diagnostika, lechenie i profilaktika vnebol'nichnoj pnevmonii u voennosluzhashhih MO RF: Metod. ukazaniya / Kuchmin A.N., Akimkin V.G., Sinopal'nikov A.I. M.: GVKG im. N.N. Burdenko, 2010. 66 p.
5. Maksimova M.E. Vnebol'nichnaja pnevmonija: analiz funkcional'nyh sdvigoz tireoidnogo statusa / Zdravoohranenie Chuvashii. 2007. no. 2, pp. 16-19.
6. Sostojanie terapevticheskoj pomoshhi v Vooruzhennyh silah Rossijskoj federacii v 2011 godu: problemy i puti reshenija. Otchet glavnogo terapevta MO RF. SPb., 2012.
7. Surinov A.E. Rossijskij statisticheskij ezhegodnik. 2010: Stat.sb./Rosstat. M., 2011. 786 p.
8. Chuchalin A.G. Vnebol'nichnaja pnevmonija u vzroslyh: prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike. Posobie dlja vrachej / A.G. Chuchalin i dr. // M., 2010. 106 p.
9. Chuchalin A.G. Diagnostika i lechenie pnevmonii s pozicij mediciny dokazatel'stv. V treh chastjah / A.G. Chuchalin, A.N. Coj, V.V. Arhipov // Consilium medicum. 2002. № 12. pp. 3–67.
10. Anita Boelen, Joan Kwakkel, and Eric Fliers. Beyond Low Plasma T3: Local Thyroid Hormone Metabolism during Inflammation and Infection. Endocrine Reviews 2011; 32:5
11. Goichot B. Euthyroid sick syndrome: recent physiopathologic findings // Revue de medicine interne. 1998. Vol. 19. no. 9. pp. 640–648.
12. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections / G. Huchon, H. Woodhead, G. Gialdroni-Grassi et al. // Eur. Respir. J. 1998. Vol. 11. pp. 986–991.
13. Kaptein E.M. Thyroid hormone metabolism in illness / E.M. Kaptein. In: Hennemann G. (ed) Thyroid Hormone Metabolism, Basic and Clinical Endocrinology Series. Marcel-Dekker, New York, Vol. 8: 297–333.
14. Langton J.E. Nonthyroidal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients / J.E. Langton, G.A. Brent // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2002. Vol. 31. no. 1. pp. 159–172.
15. Prognostic values of serum cytokines in septic shock. / C. Martin, P. Saux, J.L. Mege et al. // Intensive Care Med. – 1994. – Vol. 4. – pp. 272–277.

Рецензенты:

Матвеев С.Ю., д.м.н., профессор кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург;

Власенко А.Н., д.м.н., профессор кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 612.017.1:616.12-008.331.1-055.2

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL-6 ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Шамонина Т.Н., Радаева О.А., Новикова Л.В., Трофимов В.А.

ФГБОУ ВПО «НИ МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: tatshamonina@mail.ru

Проведен анализ взаимосвязи полиморфного локуса C-174G гена IL-6 с риском развития АГ у больных при метаболическом синдроме (МС). Полиморфизм генов цитокинов исследовали методом рестриктоного анализа продуктов амплификации специфических участков генома у 246 пациентов с АГ на фоне МС и без признаков МС в возрасте от 45 до 65 лет. Контролем служила группа из 60 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту. Установлено, что маркером повышенного риска развития АГ как компонента МС является преобладанием генотипов G/G полиморфного локуса C-174G гена IL-6. Таким образом, изучение полиморфизмов генов цитокинов может служить одним из критериев для выделения группы риска развития АГ.

Ключевые слова: полиморфизм генов, артериальная гипертензия, интерлейкин-6, метаболический синдром, цитокины

POLYMORPHISM OF GENES OF IL-6 IN ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Shamonina T.N., Radaeva O.A., Novikova L.V., Trofimov V.A.

Mordovian State N.P. Ogariov University, Saransk, e-mail: tatshamonina@mail.ru

The analysis of the relationship polymorphic locus C-174G gene IL-6 with the risk of development of hypertension in patients with metabolic syndrome (MS). Polymorphism of cytokine genes were examined by the method restrictor analysis of amplification products specific regions of the genome in 246 patients with hypertension on the background of MS and without symptoms of MS between the ages of 45 to 65 years. Control was a group of 60 healthy persons matched for age. It is established that the distribution of allelic variants of cytokine genes among patients with hypertension on the background of MS is characterized by the predominance of genotypes G/G polymorphic locus C-174G gene IL-6. Thus, the study of polymorphisms of cytokine genes may serve as one of the criteria for allocation of the risk of developing hypertension.

Keywords: gene Polymorphism, hypertension, interleukin – 6, metabolic syndrome, cytokines

Проблема метаболического синдрома (МС) приобрела особую актуальность в связи с пандемическим характером его распространения. Основные компоненты МС (абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия и дислипидемия) являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Каждый из данных компонентов неоднократно исследовался с позиции поиска генетических маркеров, predisposing к развитию заболевания. Так, например, исследование Andersen с коллегами [4] показало, что полиморфизмы генов адипонектина и его рецепторов (ADIPOQ, ADIPOR1 ADIPOR2) ассоциированы с развитием центрального ожирения. Однако, несмотря на все усилия, до сих пор не удалось выделить стойкой генетической ассоциации, связанной со всеми компонентами МС [3]. Учитывая современные достижения в изучении патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, можно предположить связь полиморфизма генов, кодирующих провоспалительные цитокины, в частности цитокина IL-6, с развитием и прогрессированием АГ [2].

Цель – изучить частоту генетических вариантов полиморфного локуса C-174G

гена IL-6 у больных с метаболическим синдромом и их ассоциации с развитием АГ при данной патологии.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 216 больных артериальной гипертензией, которые были разделены на 2 группы: больные с АГ при МС (183 чел) и больные с АГ без признаков МС (66 чел). Количество мужчин составило 54,2%, женщин – 45,8%. Возраст пациентов – $57,2 \pm 2,69$ лет. Группу контроля составили 60 человек, сопоставимых по возрасту и полу. Материалом для генетического исследования служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови методом Lambda-Lee Woodram (2004). Изучение полиморфного локуса C-174G гена IL-6 проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «Veriti» (компания «Applied Biosystems», США) с использованием диагностических наборов «SNP-Экспресс» с последующей электрофоретической детекцией (ООО НПФ «ЛИТЕХ», Россия).

Для статистической обработки использовали пакет программ Statistica 6.0. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами выявляли путем сравнения выборки с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Относительный риск заболевания по конкретному признаку вычисляли как отношение шансов по формуле: $OR = (a/b)/(c/d)$ с расчетом для него 95% доверительного интервала (С.И.).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования полиморфного локуса C-174G гена IL-6 у больных АГ на фоне МС и без МС, в группе контроля представлены в табл. 1.

Одним из ключевых медиаторов воспалительной реакции, обладающих провоспалительными свойствами, является IL-6 [5]. У больных АГ на фоне МС преобладал гомозиготный генотип G/G и аллель G по-

лиморфного локуса C-174G (43,3%) гена IL-6. Выявлена положительная ассоциация развития АГ с аллелем G (OR = 1,2988, C.I. = (0,9687 – 1,7414); p = 0,0805) и генотипом G/G (OR = 1,3291; C.I. = (0,9709 – 1,8193); $\chi^2 = 103$; p = 0,0757), а аллель C (OR = 0,5985, C.I. = (0,3406 – 1,0517); p = 0,0743) и генотипы G/C (OR = 0,1316, C.I. = (0,0556 – 0,3114); p < 0,0001) и C/C (OR = 0,3987, C.I. = (0,1564 – 1,0164); p = 0,0541) проявили себя как протективный генетический фактор.

Таблица 1

Распределение частот и встречаемости генотипов
и аллелей полиморфного локуса C-174G гена IL-6 у больных с АГ

Выборка	Аллели, n (%)		Генотипы, n (%)			χ^2
	G	C	G/G	G/C	C/C	
Полиморфизм C-174G гена IL-6						
Группа контроля, n = 60	29 (49)	31 (51)	7 (11,7)	45 (75)	8 (13,3)	
Больные АГ на фоне МС, n = 180	111 (61,7)	69 (38,3)	78 (43,3)	66 (36,6)	36 (20)	103,11
Больные АГ без МС, n = 66	39 (59,1)	27 (40,9)	18 (27,3)	42 (63,6)	6 (9,1)	22,68

У больных АГ без признаков МС преобладал гетерозиготный генотип G/C и аллель G полиморфного локуса C-174G (63,6%). При этом генотип G/G (OR = 3,4286; C.I. = (0,8694 – 13,5211); p = 0,0757) и аллель G (OR = 1,5441, C.I. = (0,7629 – 3,1253); p = 0,2272) у обследованных больных могут являться одним из факторов риска развития АГ. У носителей аллеля C (OR = 0,6476, C.I. = (0,3200 – 1,3109); p = 0,2272), гомозиготного генотипа C/C (OR = 0,2917, C.I. = (0,0740 – 1,1502); p = 0,0784) и G/C (OR = 0,3630, C.I. = (0,1377 – 0,9566); p = 0,0404) не выявлено положительной ассоциации с развитием АГ.

Особый интерес представляет оценка влияния генетического полиморфизма на клинико-биохимические показатели, характерные для данной патологии (табл. 2). Сравнение выборок больных по половому признаку не обнаружило статистически достоверных отличий в распределении частот генотипов G/C и C/C полиморфного локуса C-174G гена IL-6 среди мужчин и женщин. Однако сочетание генотипа G/G чаще отмечалось у представителей мужского пола – 26,8%, чем женского – 10,9%. Возможно, данный полиморфизм будет являться генетическим фактором риска развития АГ именно у лиц мужского пола.

Таблица 2

Клинико-биохимические характеристики пациентов в зависимости от генотипа

Показатели	Больные с АГ		
	GG	GC	CC
Мужчины, чел.	66	51	27
Женщины, чел.	27	54	21
ИМТ, кг/м ²	32,13 ± 0,92	31,19 ± 1,59	35,79 ± 1,19*
Систолическое АД, мм рт.ст.	135 ± 3,47	132 ± 2,48	145 ± 3,12*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82 ± 1,76	80 ± 1,24	86 ± 2,21*
Общий холестерин, ммоль/л	5,28 ± 0,26	5,24 ± 0,25	6,30 ± 0,45*
Триглицериды, ммоль/л	1,58 ± 0,13	1,43 ± 0,12	2,04 ± 0,20*
Глюкоза, ммоль/л	5,82 ± 0,34	5,98 ± 0,15	6,98 ± 0,45*

Примечания: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

При анализе ассоциации исследуемого полиморфизма с повышенной массой тела превалировал генотип C/C (55,6%, p < 0,05).

Учитывая многофакторный патогенез АГ, анализ распределения генотипов исследуемых полиморфизмов генов цитокинов был

проведен не только в общей группе больных, но и в группах больных, разделенных в зависимости от наличия и отсутствия МС (табл. 3). Так, у пациентов в I и II группах наблюдается соотношение увеличения ИМТ преимущественно с комбинацией генотипа С/С (I – $35,6 \pm 1,17$, $p < 0,05$; II – $24,6 \pm 0,11$, $p < 0,05$) по сравнению с носителями генотипов G/G и G/C, что возможно в дальнейшем будет способствовать формированию МС у лиц с гомозиготным генотипом С/С в группе больных с АГ без МС.

При анализе степени изменения АД выявлена тенденция более выраженного повышения САД и ДАД в общей группе больных с генотипом С/С ($p < 0,05$), у лиц I и II групп с генотипом С/С показатель САД составил – $145,7 \pm 3,45$ и $126 \pm 1,45$ мм рт.ст., что было достоверно выше по сравнению с носителями генотипов G/G и G/C ($p < 0,05$

и $p < 0,05$ соответственно), следовательно, можно предположить, что данный полиморфизм способствует увеличению риска развития АГ. Уровень ДАД у больных I и II групп с генотипом С/С существенно не отличался от носителей генотипов G/G и G/C ($p > 0,05$).

В работе проведен анализ ассоциации полиморфизма исследованного гена с количественными показателями периферической крови. В группе больных с АГ наблюдалось увеличение частоты встречаемости генотипа С/С у лиц с повышенным содержанием холестерина ($6,30 \pm 0,45$ ммоль/л, $p < 0,05$) и триглицеридов ($2,04 \pm 0,20$, $p < 0,05$) по сравнению с носителями генотипов G/G и G/C. Сравнение больных I и II групп по уровню холестерина не обнаружило достоверных отличий в распределении частот генотипов ($p > 0,05$).

Таблица 3

Клинико-биохимические характеристики с АГ на фоне МС и без МС в зависимости от генотипа

Показатели	Больные с АГ на фоне МС (I группа)			Больные АГ без МС (II группа)		
	GG	GC	CC	GG	GC	CC
ИМТ, кг/м ²	$31,8 \pm 0,86$	$32,1 \pm 1,28$	$35,6 \pm 1,17^*$	$22,6 \pm 1,76$	$22,1 \pm 1,08$	$24,6 \pm 0,11^*$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$137,3 \pm 2,2$	$129,7 \pm 3,18$	$145,7 \pm 3,45^*$	$120,1 \pm 2,1$	$121,4 \pm 1,21$	$126 \pm 1,45^*$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$86,1 \pm 1,91$	$86,4 \pm 1,11$	$88,7 \pm 1,98$	$76,8 \pm 2,15$	$76,6 \pm 3,16$	$80 \pm 1,86$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,75 \pm 0,27$	$6,17 \pm 0,25$	$5,8 \pm 0,26$	$5,6 \pm 0,72$	$5,67 \pm 0,58$	$4,7 \pm 0,64$
Триглицериды, ммоль/л	$1,60 \pm 0,15$	$1,62 \pm 0,13$	$1,98 \pm 0,12^*$	$1,15 \pm 0,14$	$1,01 \pm 0,18$	$1,56 \pm 0,15^*$
Глюкоза, ммоль/л	$5,97 \pm 0,66$	$6,12 \pm 1,17$	$6,14 \pm 1,54$	$4,73 \pm 0,08$	$5,12 \pm 0,06$	$4,52 \pm 0,89$

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Также установлены различия в распределении частот генотипов полиморфизма гена IL-6 с уровнем триглицеридов у больных с АГ на фоне МС и без МС. У пациентов I группы с генотипом С/С уровень триглицеридов превалировал ($1,98 \pm 0,12$ ммоль/л) по сравнению с носителями генотипов G/G ($1,60 \pm 0,15$ ммоль/л) и G/C ($1,62 \pm 0,13$ ммоль/л); $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно, у пациентов II группы с генотипом С/С уровень триглицеридов составил – $1,56 \pm 0,15$ ммоль/л и был достоверно выше показателей генотипов G/G и G/C ($p < 0,05$), что позволяет выделить этот генотип как дополнительный фактор риска развития МС при АГ.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов в группах больных

с уровнем глюкозы не показал статистически достоверных отличий в распределении частот генотипов полиморфного локуса С-174G гена IL-6 ($p > 0,05$, $p > 0,05$ соответственно). Однако в группе больных с АГ наблюдалось достоверное увеличение частоты встречаемости генотипа С/С (52,9%) у лиц с повышенным содержанием глюкозы ($6,98 \pm 0,45$ ммоль/л) по сравнению с носителями генотипов G/G и G/C ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно), что, возможно, предопределяет изменение толерантности к глюкозе и переход больных с АГ в группу с метаболическим синдромом.

Таким образом, в ходе исследования нами было выявлено распределение аллельных вариантов генов цитокинов у больных АГ, в том числе ассоциированной с МС.

Обнаружено доминирование гомозиготного генотипа G/G в полиморфном локусе C-174G гена IL-6 у больных с АГ без особенностей при формировании МС. Проведенное нами исследование позволило установить значимость полиморфного маркера гена IL-6 в риске возникновения и развития АГ и выявить ассоциации клинико-лабораторных показателей заболевания с полиморфным вариантом исследуемого локуса, а также показало дифференцированную направленность влияния полиморфного локуса на ряд клинических проявлений: повышения массы тела, систолического и диастолического АД, связи заболеваемости с полом. Все это может служить основанием для целенаправленного выбора терапевтических и профилактических мероприятий. Расширение спектров исследуемых генов других полиморфных локусов открывает новые перспективы повышения качества диагностики заболеваний, что положительно отразится на адекватности терапии и улучшит их исходы.

Список литературы

1. Балукова Е.В. Клиническое значение поражения печени при метаболическом синдроме // Медицинский совет. – 2012. – № 9. – С. 87–91.
2. Радаева О.А., Новикова Л.В. Система интерлейкина-6 как фактор риска развития критических состояний у больных эссенциальной артериальной гипертензией // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10. – С. 103–107.
3. Ротарь О.П., Ерина А.М. Ассоциация полиморфизма гена TCF 7L2 с частотой метаболического синдрома //

Бюллетень Федерального центра крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011.

4. Andersen C., Andersen G. et al. Gene-environment interactions and obesity. Further aspects GWAS // Nutrition. – 2009. – Vol. 25. – P. 998–1003.

5. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension // Prog Cardiovasc Dis. – 2010. – 52. – P. 401–409.

References

1. Baluchova E.V. Clinical significance of liver disease in metabolic syndrome. Medical Council, 2012, no. 9, pp. 87–91.

2. Radaeva O.A., Novikova L.V. System of interleukin-6 as a risk factor for the development of critical conditions in patients with essential arterial hypertension. Fundamental research, 2012, no. 10, pp. 103–107.

3. Rotar OP, Wendy Erin A. M. The Association of gene polymorphism TCF 7L2 с frequency of metabolic syndrome. Bulletin of the Federal center blood and endocrinology. V.A. Almazov, 2011.

4. Andersen C., Andersen G. et al. Gene-environment interactions and obesity. Further aspects GWAS. Nutrition, 2009, Vol. 25. pp. 998–1003.

5. De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroboni B., Gavazzi A., Sarkar A., Rosei E.A., Rizzoni D. Immune Mechanisms in Hypertension. High Blood Press. Cardiovasc. Prev, 2014, jan. 21. DOI 10.1007/s40292-014-0040-9.

Рецензенты:

Плотникова Н.А., д.м.н., зав. кафедрой патологии с курсом патологической физиологии, профессор, ФГБОУ ВПО «МГУ имени Н.П. Огарева», г. Саранск;

Карзакова Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2, ФГБОУ ВПО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

УДК 616.314-089.23

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТЕТИЧЕСКОЙ ПЛОСКОСТИ ПО БОКОВЫМ ТЕЛЕРЕНТГЕНОГРАММАМ

Шемонаев В.И., Пчелин И.Ю., Буянов Е.А., Шарановская О.В.

*ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»,
Волгоград, e-mail: evgenybujanoff@yandex.ru*

В основу концепции функциональной окклюзии, которая определяет прямую зависимость между анатомией окклюзионных поверхностей зубных рядов, строением височно-нижнечелюстного сустава, положением зубов при смыкании, жевательными мышцами, положено адекватное построение протетической плоскости при протезировании пациентов с учетом билатеральной асимметрии строения их зубочелюстной системы. Авторы предлагают метод определения протетической плоскости у пациентов с встречными дефектами I класса по Кеннеди, используя данные телерентгенографии. Это позволяет учитывать билатеральную асимметричность строения зубочелюстной системы при протезировании, учитывать индивидуальные особенности пациента (размеры челюстей, степень атрофии костной ткани), совмещать рентгенологические данные с индивидуальными параметрами артикулятора, предупреждая возможные артикуляционные нарушения, позволяет обеспечить гармоничное взаимодействие окклюзионных поверхностей зубных рядов и жевательных мышц.

Ключевые слова: боковая телерентгенография, протетическая плоскость

THE METHOD OF DETERMINING THE PROSTHETIC PLANE ON THE LATERAL TELERENGENOGRAMMAS

Shemonaev V.I., Pchelin I.Y., Buyanov E.A., Sharanovskaya O.V.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: evgenybujanoff@yandex.ru

The basic concept of functional occlusion that sets a correlation between the anatomy of occlusal surface of dentition, anatomy of a temporo-mandibular joint, position of teeth in occlusion, muscular-articular apparatus underlies an adequate construction of protetic plane with consideration of the asymmetries of the bilateral structure of dentognathic system of patients. The authors propose a method of definition of protetics plane during prosthetic treatment of patients with counter defects of dentition (I class Kennedy) using teleradiography. This allows for bilaterally asymmetric structure of dental system in prosthetics, to take into account the individual characteristics of the patient (the size of the jaws, the degree of atrophy of bone tissue), combining X-ray data from the individual parameters of the articulator, preventing possible violations of articulation, ensures harmonious interaction of occlusal surfaces of the dentition and the masticatory muscles.

Keywords: lateral teleradiography, protetics plane

В основу работы современной ортопедической стоматологии положена концепция функциональной окклюзии, которая определяет прямую зависимость между анатомией окклюзионных поверхностей зубных рядов, строением височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), положением зубов при смыкании. В связи с развитием и внедрением в стоматологическую практику новых методов диагностики и лечения взгляды на концепцию функциональной окклюзии претерпевают изменения. Ряд исследователей считают, что достаточно редко окклюзионные поверхности зубных рядов ориентированы в соответствии с какой-либо плоскостью, что связано с индивидуальными особенностями строения зубо-челюстной системы каждого человека, видом прикуса, а также правосторонним или левосторонним типом жевания [1, 4, 9].

В зависимости от конструкции артикулятора ориентирование протетической плоскости проводят по Франкфуртской

или Камперовской плоскостям. Ориентиром для построения первой служат нижний край орбиты и верхний край наружного слухового прохода, а для второй – середина козелка уха и нижняя граница крыла носа. Однако, на наш взгляд, это не всегда приемлемо, так как человеческому телу (и лицу в частности) присуща физиологическая асимметрия, а, следовательно асимметричное расположение ориентиров для построения Камперовской и Франкфуртской плоскостей [3, 7, 8]. Кроме того, асимметрия лица может быть результатом патологических и дисфункциональных состояний [2, 5]. В связи с этим задача определения положения индивидуальной протетической плоскости у пациентов остается актуальной.

Цель работы – поиск простейшего положения индивидуальной протетической плоскости при ортопедическом лечении пациента с двусторонними встречными концевыми дефектами зубных рядов.

Материалы и методы исследования

Для определения положения протетической плоскости при двусторонних встречных концевых дефектах зубных рядов мы использовали метод боковой телерентгенографии в нашей модификации (рис. 1).



Рис. 1. Пациент с двусторонними встречными концевыми дефектами зубных рядов

Наша методика позволила получить телерентгенограмму (ТРГ) в двух боковых проекциях с левой и правой стороны в отдельности. На полученную ТРГ наносили линию, соединяющую межрезцовую точку и место входа в нижнечелюстной канал (точка Xi) на ветви нижней челюсти (рис. 2).

После получения двух боковых ТРГ, для определения уровня протетической плоскости относительно протезного ложа наносили отрезки длиной три сантиметра дистально от вершин рвущих бугров

клыков нижней челюсти до уровня слизистой оболочки на вершине альвеолярного гребня. Полученные точки на вершине альвеолярного гребня обозначались как XiL – на левой ТРГ, XiR – на правой ТРГ. В зависимости от индивидуальных размеров челюстей возможно использование проецируемых отрезков большей или меньшей длины, исходя из того, что, чем ближе точки XiL и XiR к точке Xi на ТРГ, тем точнее получаемая проекция протетической плоскости (рис. 3).

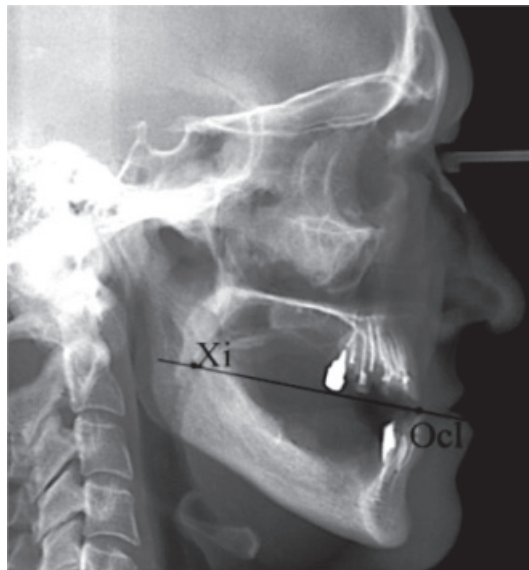


Рис. 2. Проекция протетической плоскости на телерентгенограмме

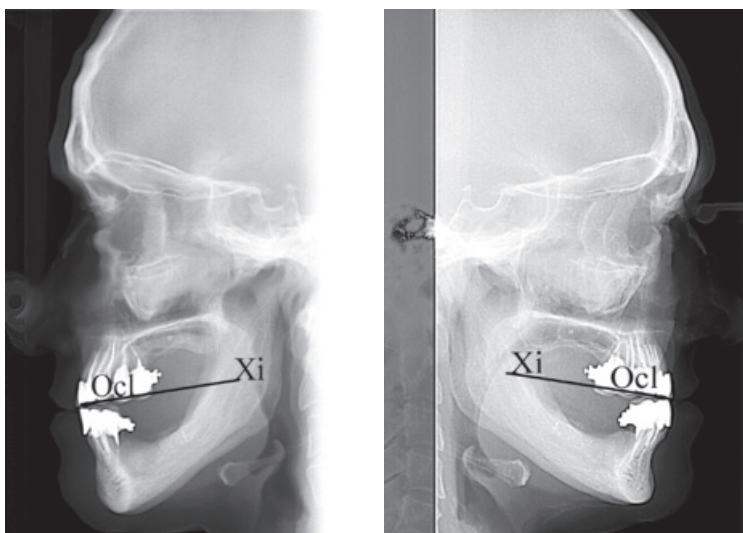


Рис. 3. Телерентгенограммы в правой и левой боковых проекциях

Для измерения расстояния от слизистой на вершине альвеолярного гребня до протетической плоскости проводили перпендикуляры к протетической плоскости из точек XiL и XiR. Полученные точки обозначались как Pr1 – на левой ТРГ, Pr2 – на правой ТРГ. После чего производили из-

мерение полученных отрезков XiL – Pr1, XiR – Pr2 (рис. 4).

Для того чтобы использовать полученные данные боковых ТРГ при изготовлении ортопедических конструкций, нами предложен способ их переноса в межрамочное пространство артикулятора.

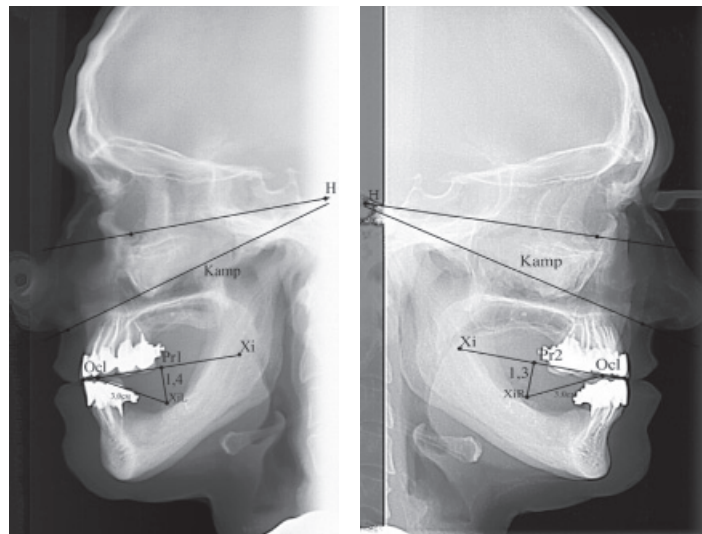


Рис. 4. Определение проекции протетической плоскости на правой и левой ТРГ

На начальном этапе получали анатомические оттиски с обеих челюстей. Затем изготавливали модели из супергипса и прикусные валики. На мо-

дели нижней челюсти с помощью штангенциркуля или линейки отмечали одноименные точки XiL и XiR (рис. 5).

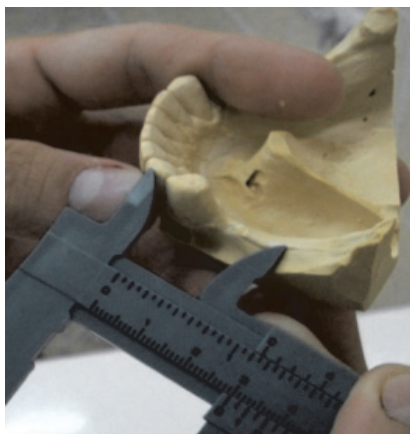


Рис. 5. Нанесение на модели точек XiL, XiR

Здесь при помощи липкого воска горизонтально устанавливали металлические штифты перпендикулярно вершине альвеолярного греб-

ня. Далее в прикусном валике на нижнюю челюсть освобождали места для зафиксированных штифтов (рис. 6).



Рис. 6. Прикусные валики с подготовленными местами для штифтов

После установки полученного валика на нижнюю челюсть производили заливку освобождённого пространства расплавленным вос-

ком, получая при этом монолитный валик на нижнюю челюсть с зафиксированными штифтами (рис. 7).



Рис. 7. Подготовленные прикусные валики для переноса данных с ТРГ

Для переноса полученных данных с боковых телерентгенограмм на прикусные валики фиксировали линейки с левой и правой стороны, где точками отсчёта являлись нижняя поверхность зафиксированных

штифтов. При помощи боковых линеек и полученных значений на ТРГ ориентировали протетическую плоскость с левой и правой стороны от межрезцово-й точки (рис. 8).

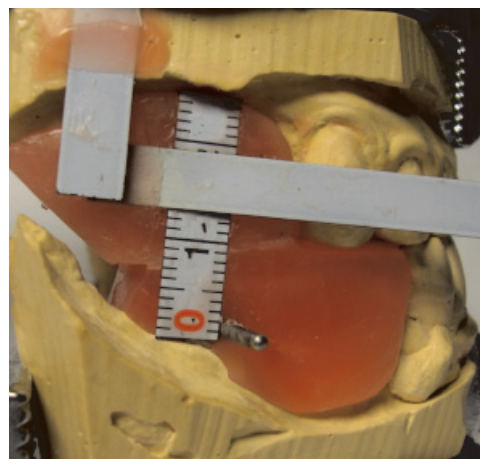
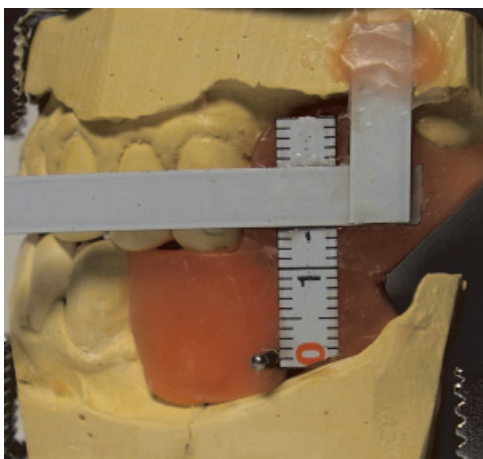


Рис. 8. Ориентация окклюзионной плоскости с левой и правой стороны по данным боковых телерентгенограмм

Для последующей постановки искусственных зубов в зуботехнической лаборатории на верхнюю челюсть изготавливался «трансферный валик» по данным двухсторонней боковой телерентгенографии (рис. 9).

Дальнейшие этапы изготовления ортопедических конструкций не отличались от общепринятых. После изготовления ортопедических конструкций у пациентов отмечалась быстрая адаптация к изготовленным протезам.

Результаты исследования и их обсуждение

По предлагаемому нами способу было проведено лечение 30 пациентов 60 бюгельными протезами. Оценка эффективности

лечения проводили при помощи метода окклюзографии с использованием программного обеспечения Adobe Photoshop и Universal Desktop Ruler, оценивая характер, величину и количество контактных точек на окклюзионной поверхности. Эффективность лечения также оценивалась на основании объективных ощущений пациентов по предъявлению жалоб в процессе адаптации к изготовленным ортопедическим конструкциям, оценки состояния тканей протезного ложа [6]. В большинстве клинических случаев коррекций протезов не производилось.

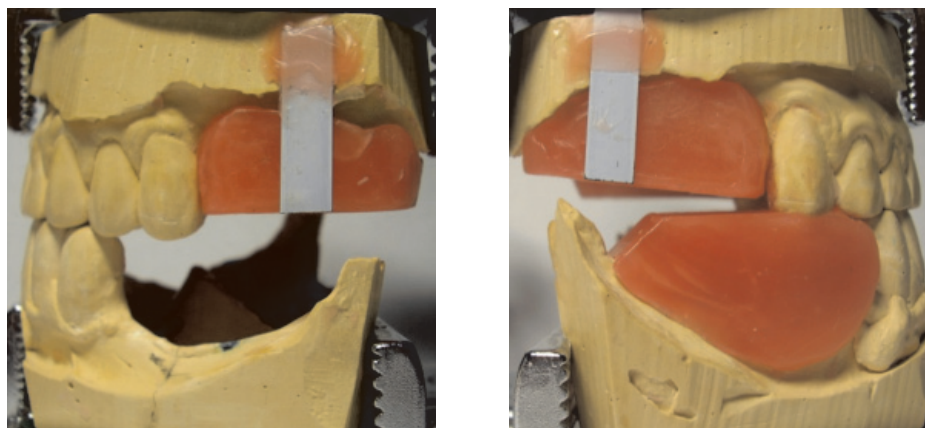


Рис. 9. «Трансферный валик» для постановки зубов

Выводы

В ходе проведенного исследования нами было установлено, что использование предлагаемого метода при проведении ортопедического лечения пациентов с встречными концевыми дефектами зубных рядов I класса по Кеннеди позволяет:

- учитывать билатеральную асимметричность строения зубочелюстной системы при протезировании;
- учитывать индивидуальные особенности пациента (размеры челюстей, степень атрофии костной ткани);
- совмещать рентгенологические данные с индивидуальными параметрами артикулятора, предупреждая возможные артикуляционные нарушения;
- позволяет обеспечить гармоничное взаимодействие окклюзионных поверхностей зубных рядов и жевательных мышц.

Список литературы

1. Воронов В.М. Анатомическое моделирование окклюзионных поверхностей встречных несъемных протезов у пациентов с дефектами зубов и зубных рядов в боковых отделах : научное издание / В.М. Воронов, В.Д. Пантелеев // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 4. – С. 49–50.
2. Долгалёв А.А., Брагин Е.А. Комплексное обследование и лечение пациента с выраженными нарушениями окклюзии // Современная ортопедическая стоматология. – 2007. – № 7. – С. 17–20.
3. Жулёв Е.Н., Влияние методики ориентации окклюзионной плоскости на характер окклюзий зубных рядов / Жулёв Е.Н., Богатова Е.А., Ершов П.Э., Лепяхина А.А. // Стоматология. – 2013. – Т.92. – № 6. – С. 48–50.
4. Кибкало А.П. Обобщенные результаты исследований сотрудников кафедры ортопедической стоматологии, посвященных адаптации пациентов к ортопедическому стоматологическому вмешательству / А.П. Кибкало, Т.Б. Тимачева, Т.В. Моторкина [и др.] // Вестник Волгоградского гос. мед. ун-та. – 2003. – № 9. – С. 177–179.
5. Коннов В.В. Клинические проявления патологии височно-нижнечелюстных суставов и жевательных мышц у пациентов с нарушениями окклюзии зубов и зубных рядов / В.В. Коннов, А.В. Лепилин, Е.А. Багарян, А.Р. Арушанян // Саратов. научно-мед. журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 405–410.
6. Малолеткова А.А. Оценка течения адаптационного процесса в клинике ортопедической стоматологии / А.А. Малолеткова, В.И. Шемонаев, С.В. Клаучек // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 1. – С. 133–137.
7. Пчелин И.Ю. Способ протезирования встречных концевых дефектов зубных рядов / И.Ю. Пчелин, Т.Б. Тима-

чёва, Е.А. Буянов, И.П. Дьяков // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2010. – № 4. – С. 35–38.

8. Шемонаев В.И. Функциональные и гнатологические закономерности в строении окклюзионных поверхностей боковых зубов / В.И. Шемонаев, Т.Б. Тимачева, А.П. Кибкало, И.В. Линченко // Вестник ВолГМУ. – Волгоград, 2004. – № 10. – С. 77–80.

9. Klineberg I., Jagger R. Occlusion and clinical practice, Edinburgh, 2008, pp. 200.

References

1. Voronov V.M. Anatomical modeling occlusal surfaces counter fixed prosthesis in patients with defects of teeth and dentition in lateral parts: a scientific edition / V.M. Voronov, V.D. Panteleev // Morphology. – 2010. – Т. 137, № 4. – С. 49–50.
2. Dolgalev A.A., Bragin E.A. Comprehensive survey and treatment of patients with severe occlusion // Modern prosthetic dentistry. – 2007. – № 7. – С. 17–20.
3. Gulev E.N., Influence of methods of orientation of the occlusal plane on the nature of occlusions dentition / Gulev E.N., Bogatova E.A., Ershov P.Э., Lepahina A.A. // Dentistry. – 2013. – Т.92. – № 6. – С. 48–50.
4. Kibkalo, A.P. Summarized results of research staff of the department of orthopedic dentistry dedicated adaptation of patients to orthopedic dental procedures / A.P. Kibkalo, T.B. Timacheva, T.V. Motorcina // Vestnik VOLgGMU. – 2003. – № 9. – С. 177–179.
5. Konnov, V.V. Clinical manifestations of pathology of temporomandibular joints and masticatory muscles in patients with impaired occlusion of teeth and dentition / V.V. Konnov, A.V. Lepilin, E.A. Bagaryan, A.R. Arushunjan // Saratov. Medical Scientific magazine. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 405–410.
6. Maloletkova A.A. Assessment of current adaptation process in prosthetic dentistry clinic / A.A. Maloletkova, V.I. Shemonaev, S.V.Klaychek // Vestnik VOLgGMU. – 2013. – № 1. – С.133–137.
7. Pchelin I.U., Method prosthetics counter terminal dentition defects / I.U. Pchelin, T.B. Timacheva, E.A. Bujanov, I.P. Djakov // Billyuteney Volgograd Research Center. – 2010. – № 4. – С. 35–38.
8. Shemonaev V.I Functional and gnatologicheskije patterns in the structure of the occlusal surfaces of posterior teeth / V.I. Shemonaev, T.B. Timacheva, A.P. Kibkalo, I.V. Linchenko // Vestnik VOLgGMU. – Volgograd, 2004. – № 10. – С. 77–80.
9. Klineberg I., Jagger R. Occlusion and clinical practice, Edinburgh, 2008, pp. 200.

Рецензенты:

Вейсгейм Л.Д., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета усовершенствования врачей, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград;

Тёмкин Э.С., д.м.н., профессор, главный врач стоматологической клиники ООО «Премьер», г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 378.046.4:614

ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И МЕТОДИКА ОЦЕНИВАНИЯ УСПЕШНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ В ОБЛАСТИ ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ

¹Шеховцов С.Ю., ²Бессарабов В.И., ³Полторацкий А.Н.,

⁴Бочарова К.А., ⁵Герасименко А.В.

¹ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, e-mail: trif-natalya@yandex.ru;

²АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, e-mail: drvib500@gmail.com;

³ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: 333111@mail.ru;

⁴ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: nimcgerontologija@mail.ru;

⁵МБУЗ «Городская поликлиника № 5», Белгород, e-mail: pol_5@mail.ru

Статья посвящена разработке системы педагогического контроля и методики оценивания успешности повышения квалификации в области геронтологии и гериатрии слушателей курсов повышения квалификации (ПК) и тематического усовершенствования (ТУ). Представлена новая система педагогического контроля, состоящая из двух взаимосвязанных блоков (автоматизированного облако-ориентированного и аналогового внутреннего). Анализ результатов внедрения системы, опросов специалистов и слушателей курсов ПК и ТУ показал перспективность использованных подходов, возросшую объективность педагогического контроля и оценивания (по сравнению с общепринятыми системами) за счет использования данных различных видов контроля в интегральном показателе успешности повышения квалификации слушателем, увеличения доли автоматизированного оценивания на основе облако-ориентированной дистанционной технологии, что позволило уменьшить влияние «человеческого фактора» преподавателя. Сделан вывод, что разработанная система педагогического контроля, измерения, а также методика оценивания успешности повышения квалификации в области геронтологии и гериатрии с расчетом показателя индивидуальных учебных достижений слушателя по каждому виду контроля и индивидуальной успешности повышения квалификации слушателя являются эффективными и могут быть использованы при разработке новых образовательных программ последипломного ПК и ТУ в области геронтологии и гериатрии.

Ключевые слова: повышение квалификации, геронтология, гериатрия, пожилой возраст

PEDAGOGICAL CONTROL AND METHOD OF ESTIMATING THE SUCCESS OF IMPROVEMENT OF PROFESSIONAL SKILL IN THE FIELD OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS

¹Shekhovtsov S.Y., ²Bessarabov V.I., ³Poltoratskiy A.N., ⁴Bocharova K.A., ⁵Gerasimenko A.V.

¹P.A. Hertzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow, e-mail: trif-natalya@yandex.ru;

²«Gerontology» Research Medical Center, Moscow, e-mail: drvib500@gmail.com;

³N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, e-mail: 333111@mail.ru;

⁴The National Research University «Belgorod State University»,

Belgorod, e-mail: nimcgerontologija@mail.ru;

⁵Polyclinic № 5, Belgorod, e-mail: pol_5@mail.ru

Article is devoted to the development of pedagogical control, measurement and estimation of the success of improvement of professional skill in the field of gerontology and geriatrics the students of rates and thematic improvement. A new pedagogical control system consisting of two interconnected blocks (automated cloud-based and analog internal). Analysis of the results of implementation of the system, interviews with specialists and students of rates showed promising approaches used, the increased objectivity of pedagogical monitoring and estimation of (compared to conventional systems) through the use of data from various types of control in the integral indicator of successful improvement of professional skill listener, increasing the share of automated estimation of based on a cloud-oriented distance technology, which reduced the influence of the «human factor» teacher. It is concluded that the developed system of pedagogical control, measurement, and estimation of the success of method of improvement of qualification in the field of gerontology and geriatrics with the calculation of the index of educational achievements of individual listener for each type of control and personal success improvement of professional skill listener are effective and can be used in the development of new educational postgraduate programs in the field of gerontology and geriatrics.

Keywords: improvement of professional skill, gerontology, geriatrics, old age

Социальный вызов, связанный со все увеличивающейся долей людей пожилого и старческого возраста в общей структуре населения европейских стран, заставляет

специалистов различных подразделений медицинской службы, учреждений социальной защиты и социального обеспечения обращаться к системе последипломного

повышения квалификации (ПК) и тематического усовершенствования (ТУ) в области геронтологии и гериатрии как источнику актуальных востребованных знаний и навыков. При этом увеличивающийся спрос на такие образовательные услуги определяет задачи перед организаторами и преподавателями курсов ПК и ТУ по внедрению современных систем и форм обучения, новых информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) передачи информации обучаемым [1–4, 10].

Современные образовательные программы последипломного ПК и ТУ в области геронтологии и гериатрии должны учитывать специфику заболеваемости человека в пожилом возрасте, присущую ей полиморбидность, особенности гериатрического осмотра пациента, организационные, правовые, медико-социальные и технологические аспекты создания безопасной и комфортной среды для пожилых людей [5–9]. Фактически такие программы должны быть нацелены на формирование соответствующих профессиональных компетенций у специалистов, которые непосредственно связаны с организацией и обслуживанием пожилых пациентов.

Сложность проблемы и насыщенность учебных программ курсов ПК и ТУ в области геронтологии и гериатрии предполагают разработку новых подходов к педагогическому контролю и методов оценивания успешности повышения квалификации слушателями курсов. Поэтому создание научно обоснованных методик и внедрение в образовательный процесс новых технологий измерения и оценивания успешности является актуальным.

Цель исследования: разработка системы педагогического контроля, измерения

и оценивания успешности повышения квалификации слушателей курсов ПК и ТУ в области геронтологии и гериатрии.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось группой экспертов соответствующего профиля и квалификации. Результаты работы апробировались и внедрялись в образовательных программах курсов ПК и ТУ в области геронтологии и гериатрии для врачей, среднего медицинского персонала, работников службы социальной защиты и социального обеспечения.

В работе использован метод экспертного оценивания выявленных тенденций и закономерностей.

Статистическую обработку материала выполняли на персональном компьютере в статистических программных пакетах Microsoft Excel, Statistica 6.0. При статистическом анализе материала выполняли расчет интенсивных и экстенсивных показателей средних величин, определяли достоверность различий средних и относительных величин по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Задача повышения эффективности педагогического контроля непосредственно связана с ее непосредственной разработкой для той формы обучения, структуры организации учебного процесса, на который он нацелен. В нашем случае мы основывались на новой структурной модели курсов ПК и ТУ, которая базируется на кредитно-модульной системе организации учебного процесса (КМСОУП) с обучением по смешанной очно-дистанционной форме на технологической основе, предусматривающей широкое внедрение элементов дистанционного обучения (рис. 1). Основным содержанием программы курсов ПК и ТУ явились знания в области геронтологии и гериатрии.

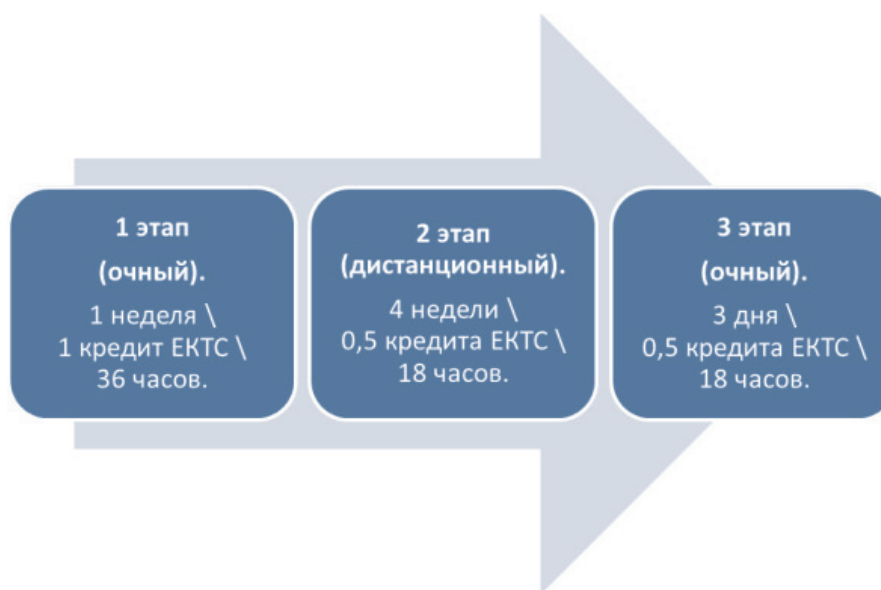


Рис. 1. Новая структурная модель курсов ПК и ТУ в области геронтологии и гериатрии

Нами разработана новая система педагогического контроля, которая состоит из двух блоков:

1) автоматизированного облако-ориентированного;

2) аналогового внутреннего.

Первый блок является системой автоматизированного облако-ориентированного тестирования через сеть Интернет и содержит такие виды контроля, как входной, модульный и выходной. Контроль учебных достижений слушателей проводился по дидактическим тестам, задания для которых разрабатывали преподаватели курсов.

Второй блок содержал текущий контроль, дифференцированный зачет и защиту слушателями выпускной работы (реферата).

В конце каждого занятия с целью определения уровня усвоения слушателями материала и побуждения к активной познавательной деятельности преподавателем

осуществлялся текущий контроль в виде устного опроса.

Дифференцированный зачет проводился на заключительном 3 этапе ПК и ТУ куратором-тьютором учебной группы по билетам в письменном виде.

Защита выпускной работы (реферата) слушателя проводилась вслед за дифференцированным зачетом на заключительном этапе ПК в виде короткого устного доклада перед комиссией из числа преподавателей курсов. Слушатель предоставлял комиссии полностью оформленную выпускную работу (реферат) с рецензией научного руководителя.

Структура вновь разработанной системы педагогического контроля получила позитивный отзыв в результате экспертной оценки группой специалистов соответствующего профиля. Схематическое изображение разработанной структуры представлено на рис. 2.



Рис. 2. Вновь разработанная система педагогического контроля слушателей курсов ПК и ТУ в области геронтологии и гериатрии при очно-дистанционной форме обучения и КМСОУП

Педагогическое оценивание результатов автоматизированного облако-ориентированного контроля проводилось количественно в баллах по 100-балльной шкале, а аналогового – количественно в баллах по 5-балльной шкале.

Для приведения результатов всех видов педагогического контроля к системе оценивания по шкале ЕКТС использовалась специальная система соответствия и 100-балльная шкала оценивания (таблица).

Система соответствия и приведения системы оценивания к системе ЕКТС

Баллы	Национальная шкала	Шкала ЕКТС	
90–100	5	отлично	A
80–89	4	очень хорошо	B
65–79		хорошо	C
55–64	3	удовлетворительно	D
50–54		достаточно	E
35–49	2	неудовлетворительно	FX
1–34	1	неприемлемо	F

Основным измеряемым показателем является показатель индивидуальных учебных достижений слушателя (ИДС) по каждому виду контроля. На основе ИДС рассчитывались следующие показатели успешности:

1) индивидуальная успешность повышения квалификации слушателя (ИУПКС):

$$\text{ИУПКС} = \frac{\sum \text{ИДС}}{n},$$

где n – количество видов контроля;

2) успешность повышения квалификации слушателями учебной группы (УПКГ):

$$\text{УПКГ} = \frac{\sum \text{ИУПКС}}{y},$$

где y – количество слушателей в группе.

Разработанная система педагогического контроля и методика оценивания апробированы в образовательных программах курсов ПК и ТУ в области геронтологии и гериатрии для врачей, среднего медицинского персонала, работников службы социальной защиты и социального обеспечения. В общей сложности 936 специалистов соответствующего профиля прошли обучение с использованием новой системы. Анализ результатов внедрения системы, опросов специалистов и слушателей курсов ПК и ТУ показал перспективность использованных подходов, возросшую объективность педагогического контроля и оценивания (по сравнению с общепринятыми системами) за счет использования данных различных видов контроля в интегральном показателе успешности повышения квалификации слушателем, увеличения доли автоматизированного оценивания на основе облако-ориентированной дистанционной технологии, что позволило уменьшить влияние «человеческого фактора» преподавателя.

Заключение

Новая система педагогического контроля, состоящая из двух блоков (автоматизированного облако-ориентированного и аналогового внутреннего), а также внедрение системы оценивания успешности повышения квалификации в области геронтологии и гериатрии с расчетом показателя индивидуальных учебных достижений слушателя по каждому виду контроля и индивидуальной успешности повышения квалификации слушателя является эффективной и может быть использована при разработке новых образовательных программ последипломного ПК и ТУ в области геронтологии и гериатрии.

Список литературы

1. Бессарабов В.И. Использование современных технологий дистанционного обучения для повышения когнитивной мотивированности студентов медико-биологических специальностей вузов / В.И. Бессарабов, А.Л. Лапшин // Геронтология. – 2013. – Т. 1, № 4. – С. 545–552.
2. Бессарабов В.И. Компетентность в области информационно-коммуникационных технологий слушателей курсов повышения квалификации // Геронтология. – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 342–349.
3. Бессарабов В.И. Новая система актуализации знаний в области социальной геронтологии и герогерики: основные положения / В.И. Бессарабов, К.И. Процаев, А.Н. Ильницкий // Геронтология. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 92–99.
4. Горелик С.Г. Использование оригинальной компьютерной программы скрининга синдрома старческой астении в до- и последипломном медицинском образовании / С.Г. Горелик, А.Н. Ильницкий, К.И. Процаев, С.В. Богат, В.И. Бессарабов // Информационные технологии и средства обучения. – 2014. – Т. 39, № 1. – С. 240–249.
5. Ильницкий А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста / А.Н. Ильницкий, В.В. Кривецкий, Л.Ю. Варавина и др. // Успехи геронтологии. – 2013. – № 3. – С. 472–475.
6. Ильницкий А.Н. Современный взгляд на проблемы герогерики / А.Н. Ильницкий, К.И. Процаев, В.И. Бессарабов // Геронтология. – 2013. – Т. 1, № 2. – С. 102–112.
7. Ильницкий А.Н. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии / А.Н. Ильницкий, К.И. Процаев // Геронтология. – 2013. – № 1; URL: gerontology.esrae.ru/gu/1-2 (дата обращения: 26.10.2014).

8. Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых // Сердце. – 2007. – № 7. – С. 25–27.

9. Процаев К.И. Молекулярные основы развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте / К.И. Процаев, А.Н. Ильницкий, В.И. Бессарабов, Т.В. Павлова, Т.В. Кветная, О.А. Болховитина, Н.М. Позднякова // Молекулярная медицина. – 2012. – № 6. – С. 60–63.

10. Bessarabov V.I. Universal management system of educational resources of the khmara's scientific research project of open education // *Information Technologies and Learning Tools*. – 2013. – Vol. 38, № 6. – P. 162–169. – URL: <http://journal.iitta.gov.ua/index.php/itlt/article/view/936#UvHxflQVfw8> (дата обращения 27.10.2014).

References

1. Bessarabov V.I., Lapshin A.L., *Gerontology*, 2013, Vol. 1, no. 4, pp. 545–552.

2. Bessarabov V.I., *Gerontology*, 2013, Vol. 1, no. 3, pp. 342–349.

3. Bessarabov V.I., Prashchayeu K.I., Il'nickij A.N., *Gerontology*, 2013, Vol. 1, no. 1, pp. 92–99.

4. Gorelik S.G., Il'nickij A.N., Prashchayeu K.I., Bogat S.V., Bessarabov V.I., *Information Technologies and Learning Tools*, 2014, Vol. 39, no. 1, pp. 240–249.

5. Il'nickij A.N., Kriveckij V.V., Varavina L.Yu. et al., *Advances in Gerontology*, 2013, no. 3, pp. 472–475.

6. Il'nickij A.N., Prashchayeu K.I., Bessarabov V.I., *Gerontology*, 2013, Vol. 1, no. 2, pp. 102–112.

7. Il'nickij A.N., Prashchayeu K.I., *Gerontology*, 2013, Vol. 1, no. 1, available at: gerontology.esrae.ru/ru/1-2.

8. Lazebnik L.B., *Heart*, 2007, no. 7, pp. 25–27.

9. Prashchayeu K.I., Il'nitski A.N., Bessarabov V.I., Pavlova T.V., Kvetnaya T.V., Bolhovitina O.A., Pozdnyakova N.M., *Molekuljarnaja medicina*, 2012, no. 6, pp. 60–63.

10. Bessarabov V. I., *Information Technologies and Learning Tools*, 2013, Vol. 38, no. 6, pp. 162–169, available at: <http://journal.iitta.gov.ua/index.php/itlt/article/view/936#UvHxflQVfw8>.

Рецензенты:

Павлова Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский национальный исследовательский университет», г. Белгород;

Процаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 378.046.4:614

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОБУЧАЮЩИХ ВИДЕОФРАГМЕНТОВ
ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КОГНИТИВНОЙ МОТИВИРОВАННОСТИ
СПЕЦИАЛИСТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ – СЛУШАТЕЛЕЙ
КУРСОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ В ОБЛАСТИ
ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ**

¹Шеховцов С.Ю., ²Бессарабов В.И., ³Полторацкий А.Н.

¹ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, e-mail: trif-natalya@yandex.ru;

²АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,
Москва, e-mail: drvib500@gmail.com;

³ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, e-mail: 333111@mail.ru

Статья посвящена изучению возможностей повышения когнитивной мотивированности специалистов онкологической службы – слушателей курсов повышения квалификации в области геронтологии и гериатрии за счет использования при обучении видеофрагментов определенной продолжительности. Показано, что интегрирование видеофрагментов в тело презентации лекции с размещением ссылки на них для возможности повторного просмотра в электронном учебно-методическом комплексе (ЭУМК) позволяет положительно влиять на когнитивную мотивированность специалистов онкологической службы – слушателей курсов ПК и ТУ в области геронтологии и гериатрии к изучению программного материала. Установлено, что использование видеофрагментов средней продолжительности (от 180 до 360 с) с дополнительной ссылкой на ресурсы в ЭУМК группы для повторного самостоятельного просмотра по сравнению с использованием видеофрагментов короткой продолжительности (от 45 до 150 с) заставляет слушателей более активно обращаться к материалу ЭУМК в течение дня лекции и суток после него.

Ключевые слова: повышение квалификации, геронтология, гериатрия, пожилой возраст

**THE USE OF TRAINING VIDEO FRAGMENTS FOR INCREASING COGNITIVE
MOTIVATION OF SPECIALISTS OF ONCOLOGICAL SERVICE – STUDENTS
COURSES IMPROVEMENT OF PROFESSIONAL SKILL IN THE FIELD
OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS**

¹Shekhovtsov S.Y., ²Bessarabov V.I., ³Poltoratskiy A.N.

¹P.A. Hertzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow, e-mail: trif-natalya@yandex.ru;

²«Gerontology» Research Medical Center, Moscow, e-mail: drvib500@gmail.com;

³N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, e-mail: 333111@mail.ru

The paper studies the possibilities to improve cognitive motivation of oncology service specialists – students courses improvement of professional skill in the field of gerontology and geriatrics at the expense of use in training videos of a certain duration. It is shown that the integration of video sequences into the body with the presentation of lectures posting links to them to be able to reuse in electronic educational methodical complex (EEMK) allows you to have a positive impact on cognitive motivation of oncology service specialists – students courses improvement of professional skill in the field of gerontology and geriatrics to the study program material. It was established that the average duration of use of the video segments (180 to 360 seconds), with reference to the additional resources for re EEMK groups independently compared to using movies short duration (45 to 150 seconds) makes more listeners access the active material during EEMK lectures and day after day.

Keywords: improvement of professional skill, gerontology, geriatrics, old age

Создание новых образовательных программ в области геронтологии и гериатрии в рамках последилового повышения квалификации (ПК) и тематического усовершенствования (ТУ) специалистов онкологической службы предполагает использование прогрессивных форм обучения (в первую очередь комбинированной очно-дистанционной) и новых педагогических технологий, которые нацелены на интенсификацию процесса обучения и повышение когнитивной мотивированности слушателей [1–3, 8].

Значительный объем фактической информации в области общих определений и понятий геронтологии, специфики диагностики и ведения онкологических пациентов пожилого и старческого возраста с полиморбидной патологией, путей преодоления полипрагмазии и способов создания безопасной комфортной среды для пожилых накладывает на преподавателя-тьютора курсов ПК и ТУ особую ответственность в плане поиска и совершенствования форм обучения [4–7].

Одной из таких технологий, доказано эффективной при обучении как студентов, так и взрослых специалистов в последипломном образовательном процессе, является активное использование видеофрагментов в теле презентаций лекций и учебного материала на сайтах дисциплин, в электронных учебно-методических комплексах (ЭУМК) [1].

Цель исследования: изучение возможностей повышения когнитивной мотивированности специалистов онкологической службы – слушателей курсов повышения квалификации в области геронтологии и гериатрии за счет использования при обучении видеофрагментов определенной продолжительности.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в группах специалистов различных звеньев онкологической службы, которые поступили на курсы повышения квалификации (ПК) и тематического усовершенствования (ТУ) в области геронтологии и гериатрии.

В исследование было включено:

1. 317 врачей – специалистов онкологической службы. В том числе:

врачи-онкологи онкодиспансеров – 161 человек;

врачи-онкологи поликлинической службы – 156 человек.

2. 312 специалистов из числа среднего медперсонала. В том числе:

средний медперсонал онкодиспансеров – 158 человек

средний медперсонал поликлинической службы – 154 человека.

3. 307 работников учреждений социальной защиты и социального обеспечения.

Всего: 936 человек.

Статистическую обработку материала выполняли на персональном компьютере в статистических программных пакетах Microsoft Excel, Statistica 6.0. При статистическом анализе материала выполняли расчет интенсивных и экстенсивных показателей средних величин, определяли достоверность различий средних и относительных величин по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Задача повышения когнитивной мотивированности и соответственно качества усвоения и запоминания информации связана с формой подачи учебного материала, с соотношением различных методов и возможностей используемых при этом аудиовизуальных средств обучения, с величиной отдельных блоков информации. Таким образом, количественные и качественные исследования оптимальной структуры информационных модулей при разработке программ ПК и ТУ в последипломном образовании специалистов онко-

логической службы являются актуальной задачей современной геронтологии и педагогики.

В результате проведенного исследования нами установлено, что использование видеофрагментов, интегрированных в тело презентации лекции, размещенной в ЭУМК группы, позволяет положительно влиять на изменение когнитивной мотивированности слушателей курсов ПК и ТУ (специалистов онкологической службы) в области геронтологии и гериатрии при изучении программного материала. Видеофрагменты средней продолжительности (от 180 до 360 с) с дополнительной ссылкой в ЭУМК на ресурсы для повторного самостоятельного просмотра заставляют обучаемых более активно обращаться к материалу учебного сайта по сравнению с видеофрагментами короткой продолжительности (от 45 до 150 с).

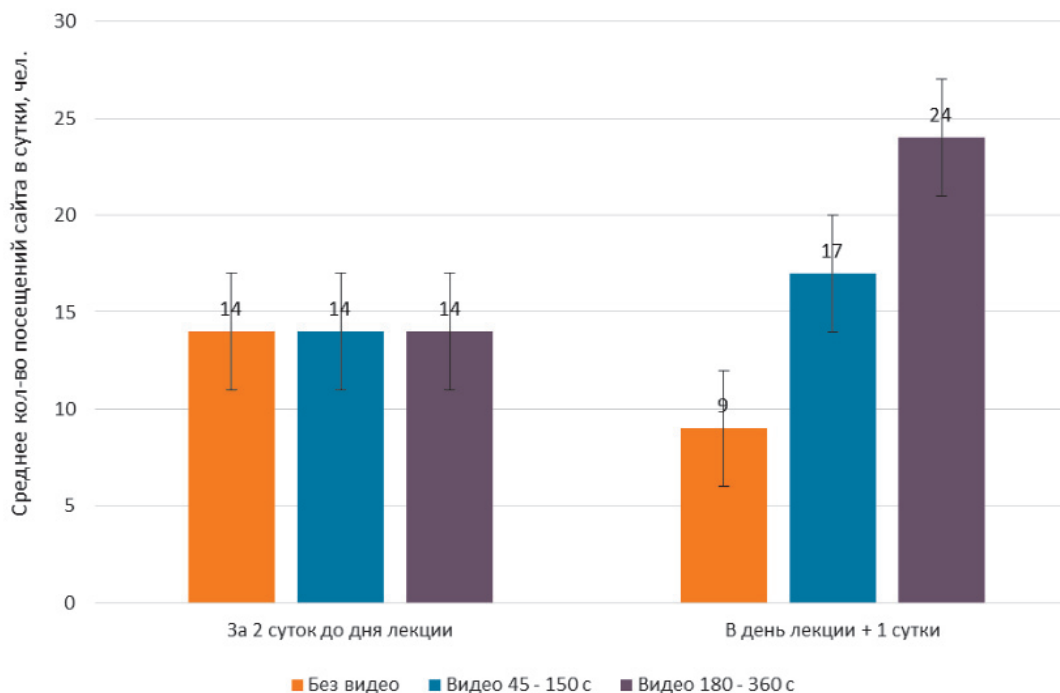
Рабочая программа учебного занятия, в рамках которой проводилось исследование, предполагала изучение положений нормативных документов, инструкций, методических рекомендаций, классификаций и их применения в определенных ситуациях планирования помощи пожилому пациенту онкологического профиля. Поэтому можно было предположить невысокий уровень когнитивной мотивированности слушателей. На самостоятельную работу слушателя курсов ПК и ТУ выделено примерно 45% учебного времени.

Среднее число слушателей в каждой группе составило 25 ± 3 человека.

Для повышения эффективности изучения материала учебного занятия, организации управляемой самостоятельной работы слушателей нами была выбрана технология опережающего обучения на базе ЭУМК курса ПК и ТУ.

Главным условием, которое было поставлено перед слушателями, явилось требование подготовки к будущей лекции посредством печати презентации на бумаге (либо размещения на личных электронных планшетах), предварительного ознакомления с материалом и активного участия во внесении дополнительных данных, замечаний, примеров в текст презентации во время лекции.

Анализ статистики посещения ЭУМК курса ПК показал, что при использовании обычных презентаций в виде слайдов со списками и показателями средняя посещаемость в течение двух дней перед днем проведения лекционного занятия составила 14 ± 3 человека в сутки, в день лекционного занятия и последующий день – 9 ± 3 человека в сутки (рисунок).



Среднее количество посещений ЭУМК в зависимости от наличия и длительности видеофрагмента, интегрированного в текст презентации

При интегрировании в тело презентации коротких видеофрагментов длительностью от 45 до 150 с средняя посещаемость ЭУМК в течение двух дней перед днем проведения лекционного занятия осталась на прежнем уровне (14 ± 3 человека в сутки), однако в день лекционного занятия и последующий день составила 17 ± 3 человека в сутки и достоверно ($p < 0,05$) отличалась от таковой при использовании презентаций без видеофрагментов (рисунок). Следовательно, возможно предположить увеличение когнитивной мотивированности слушателей курсов ПК за счет использования элементов дистанционного обучения, интегрированных в очный процесс обучения.

Заметные изменения в посещаемости ЭУМК нами отмечены при интегрировании в тело презентации видеофрагментов средней продолжительности (от 180 до 360 с) со ссылкой на облачные видеосервисы, на которых возможно просмотреть полный вариант видеофильма либо его значительную часть. При этом средняя посещаемость ЭУМК в течение двух дней перед днем проведения лекционного занятия осталась на прежнем уровне (14 ± 3 человека в сутки), однако в день лекционного занятия и последующий

день составила 23 ± 2 человека в сутки, что достоверно выше, чем в случае использования видеофрагментов короткой продолжительности ($p < 0,05$).

Выводы

1. Интегрирование видеофрагментов в тело презентации лекции с размещением ссылки на них для возможности повторного просмотра в ЭУМК позволяет положительно влиять на когнитивную мотивированность специалистов онкологической службы – слушателей курсов ПК и ТУ в области геронтологии и гериатрии к изучению программного материала.

2. Использование видеофрагментов средней продолжительности (от 180 до 360 с) с дополнительной ссылкой на ресурсы в ЭУМК группы для повторного самостоятельного просмотра по сравнению с использованием видеофрагментов короткой продолжительности (от 45 до 150 с) заставляет слушателей более активно обращаться к материалу ЭУМК в течение дня лекции и суток после него.

Список литературы

1. Бессарабов В.И. Использование современных технологий дистанционного обучения для повышения когнитив-

ной мотивированности студентов медико-биологических специальностей вузов / В.И. Бессарабов, А.Л. Лапшин // Геронтология. – 2013. – Т. 1, № 4. – С. 545–552.

2. Бессарабов В.И. Новая система актуализации знаний в области социальной геронтологии и герогерики: основные положения / В.И. Бессарабов, К.И. Прошаев, А.Н. Ильницкий // Геронтология. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 92–99.

3. Горелик С.Г. Использование оригинальной компьютерной программы скрининга синдрома старческой астении в до- и последипломном медицинском образовании / С.Г. Горелик, А.Н. Ильницкий, К.И. Прошаев, С.В. Богат, В.И. Бессарабов // Информационные технологии и средства обучения. – 2014. – Т. 39, № 1. – С. 240–249.

4. Ильницкий А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста / А.Н. Ильницкий, В.В. Кривецкий, Л.Ю. Варавина и др. // Успехи геронтологии. – 2013. – № 3. – С. 472–475.

5. Ильницкий А.Н. Современный взгляд на проблемы герогерики / А.Н. Ильницкий, К.И. Прошаев, В.И. Бессарабов // Геронтология. – 2013. – Т. 1, № 2. – С. 102–112.

6. Ильницкий А.Н. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии / А.Н. Ильницкий, К.И. Прошаев // Геронтология. – 2013. – № 1; URL: gerontology.esrae.ru/ru/1-2 (дата обращения: 26.10.2014).

7. Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых // Сердце. – 2007. – № 7. – С. 25–27.

8. Bessarabov V.I. Universal management system of educational resources of the khmara's scientific research project of open education // Information Technologies and Learning Tools. – 2013. – Vol. 38, № 6. – P. 162–169. – URL: <http://journal.iitta.gov.ua/index.php/itlt/article/view/936#UvHxflQVfw8> (дата обращения 27.10.2014).

References

1. Bessarabov V.I., Lapshin A.L., *Gerontology*, 2013, Vol. 1, no. 4, pp. 545–552.

2. Bessarabov V.I., Prashchayeu K.I., Il'nickij A.N., *Gerontology*, 2013, Vol. 1, no. 1, pp. 92–99.

3. Gorelik S.G., Il'nickij A.N., Prashchayeu K.I., Bogat S.V., Bessarabov V.I., *Information Technologies and Learning Tools*, 2014, Vol. 39, no. 1, pp. 240–249.

4. Il'nickij A.N., Kriveckij V.V., Varavina L.Yu. et al., *Advances in Gerontology*, 2013, no. 3, pp. 472–475.

5. Il'nickij A.N., Prashchayeu K.I., Bessarabov V.I., *Gerontology*, 2013, Vol. 1, no. 2, pp. 102–112.

6. Il'nickij A.N., Prashchayeu K.I., *Gerontology*, 2013, Vol. 1, no. 1, available at: gerontology.esrae.ru/ru/1-2.

7. Lazebnik L.B., *Heart*, 2007, no. 7, pp. 25–27.

8. Bessarabov V.I., *Information Technologies and Learning Tools*, 2013, Vol. 38, no. 6, pp. 162–169, available at: <http://journal.iitta.gov.ua/index.php/itlt/article/view/936#UvHxflQVfw8>.

Рецензенты:

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор, первый заместитель директора АНО «НИМЦ «Геронтология», г. Москва;

Милягин В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», г. Смоленск.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 616.314-002-097

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА

Березин К.А.*Казанский государственный медицинский университет, Казань, e-mail: kotik2011@mail.ru*

Целью исследования было проведение аналитического обзора литературных данных в области оценки состояния иммунологических показателей у пациентов с хроническими формами апикального периодонтита. Воспалительные процессы в периапикальных тканях являются источником ауто- и гетеросенсибилизации организма, снижают иммунную резистентность. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что существует ряд иммуногистохимических критериев, которые позволяют прогнозировать как течение деструктивного процесса в тканях периодонта, так и эффективность проводимого эндодонтического лечения. Иммунологические исследования позволяют уточнить диагноз заболевания, провести дифференциальную диагностику, оценить эффективность лечения. Представлены данные о современном состоянии проблемы возможности ранней диагностики и прогноза клинического течения апикального периодонтита с помощью цитокинового статуса. Диагностика заболеваний периодонта в стоматологии на современном этапе без проведения иммуногистохимических исследований невозможна.

Ключевые слова: апикальный периодонтит, гомеостаз, иммунитет, иммуногистохимические маркеры

IMMUNOLOGICAL ASPECTS DISEASES OF APICAL PERIODONTITIS

Berezin K.A.*Kazan state medical university, Kazan, e-mail: kotik2011@mail.ru*

The aim of this study was to conduct a desk review of published data in the assessment of immunological parameters in patients with chronic apical periodontitis. Inflammatory processes in the periapical tissues are the source of auto- and heterosensibilization of the body, reduces immune resistance. Recent studies indicate that there are a number of immunohistochemical criteria that allow to predict for how destructive process in the periodontal tissues, and the effectiveness of the endodontic treatment. Immunological studies allow accurate diagnosis of disease, differential diagnosis, to assess the effectiveness of treatment. The data on the present state of the problem possibility of early diagnosis and prognosis the clinical course of apical periodontitis using cytokine status. Diagnosis of periodontal disease in dentistry at the present stage without performing immunohistochemical studies impossible.

Keywords: apical periodontitis, homeostasis, immunity, immunohistochemical markers

Болезни периодонта занимают одно из важнейших мест среди проблем современной стоматологии. Несмотря на успехи современной эндодонтии, удельный вес хронического периодонтита в течение последних лет сохраняется на стабильно высоком уровне [7, 22, 23]. Для оценки состояния уровня противомикробной защиты организма проводится множественное определение неспецифических факторов и иммунологических показателей [4, 10, 12].

Иммунологические исследования позволяют уточнить диагноз заболевания, провести дифференциальную диагностику, оценить эффективность лечения. Л.Ю. Орехова, М.Я. Левин хронические воспалительные болезни периодонта предлагают рассматривать как заболевания, в патогенезе которых существенную роль играют клеточные и гуморальные аутоиммунные реакции против тканей периодонта [13, 14].

Робустова Т.Г., Лебедев К.А., Митронин А.В., Чукаева Н.А., Максимовский Ю.М., Лобовкина Л.А. рекомендуют использовать показатели исследования местного иммунитета при заболеваниях верхушечного периодонта для подтвержде-

ния эффективности проведенного лечения и для определения прогноза репаративных процессов [11].

Иммуноморфологические исследования, проводимые на кафедре терапевтической стоматологии КГМУ с 1973 года под руководством проф. Г.Д. Овруцкого, выявили существование закономерной зависимости от состояния околоверхушечных заболеваний от состояния неспецифической резистентности организма [12].

В последнее время появился ряд публикаций, направленных на изучение клеточного состава воспалительных периапикальных инфильтратов, исследование характера межклеточных коопераций, способствующих выработке факторов роста, а также механизма образования радикулярных кист [19, 25].

Развитию радикулярной кисты при хроническом верхушечном периодонтите предшествует персистирующая гранулема, являющаяся источником цитокинов, стимулирующих выработку фибробластами фактора роста кератиноцитов КвБ [17].

По данным литературы, у больных с хроническим течением верхушечного

периодонтита в большинстве случаев наблюдается угнетение неспецифической резистентности, проявляющееся в снижении количества и активности лизоцима, содержания иммуноглобулинов, нарушении цитокинового статуса [1, 13, 19]. Иммунологические сдвиги при периодонтите характеризуются нарушениями во взаимодействии факторов неспецифической резистентности организма, изменением клеточного и гуморального иммунитета, а также подавлением относительно автономной системы местного иммунитета [2, 5, 6, 9, 15].

В многолетних исследованиях отечественные ученые М.Я. Левин, Л.Ю. Орехова установили участие механизмов аутосенсibilизации в генезе поражений тканей периодонта. В крови больных воспалительными болезнями периодонта обнаружен антиген, свойственный десне, являющийся продуктом деструкции ткани и могущий быть причиной развития аутоиммунной реакции [13].

Зарубежные ученые показали, что при нелеченой периапикальной патологии изменяется количество клеток воспалительного инфильтрата по сравнению с образцами, взятыми после лечения. При иммуногистохимическом исследовании у пациентов с хроническим периапикальным воспалением выявили, что большая часть клеток, участвующих в иммунном ответе, это CD4+ и CD8+ субпопуляции Т-лимфоцитов, В-лимфоциты, CD14+ клетки и, в меньшей степени, CD80+, CD86+, CD83+, CD1a+ клетки. Среди всех клеток иммунного ряда при хронических периодонтитах преобладают В-лимфоциты. [24]. I. Márton при периапикальных гранулемах обнаружил, что CD3+ Т-лимфоциты составляют 50% всех мононуклеарных клеток [18].

Сидаш Ю.В. провел морфологическую и количественную оценку популяций Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, В-лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов в патологическом очаге при хроническом гранулирующем периодонтите до и после лечения и выявил, что показателем результативности лечения может быть не только увеличение относительного количества клеток, но и изменения соотношений в составе разных типов клеток [16].

Многие отечественные и зарубежные авторы для оценки местного и общего иммунного статуса предлагают определять цитокины, интерлейкины, иммуноглобулины М, G и другие, так как только они обеспечивают специфическую визуализацию тех или иных веществ [2, 3, 21, 22, 23, 27].

Продукция провоспалительных цитокинов начинается в момент повреждения тканей и совершенно необходима для нормаль-

ного течения воспалительного процесса [1, 2, 8, 21, 27].

Таким образом, в последнее десятилетие в научных стоматологических исследованиях существуют различные методы диагностики воспалительно-деструктивных заболеваний периодонта. Достоверная и своевременная диагностика заболеваний периодонта в стоматологии на современном этапе без проведения иммуногистохимических исследований невозможна, однако очевидна необходимость их стандартизации, совершенствования методов подсчета с использованием критериев доказательной медицины, анализа изображений с помощью прикладного программного обеспечения для систем визуализации.

Список литературы

1. Александров В.Н. Иммунологический компонент в патогенезе гранулематозного периодонтита / В.Н. Александров, А.А. Кураскуа, В.В. Позняк-Чучман и др. // Институт стоматологии. – 2000. – № 5. – С. 18–20.
2. Березин К.А., Иммуногистохимические особенности при периапикальных абсцессах. / К.А. Березин, С.Л. Блашкова, Д.Э. Цыплаков // Материалы II Всеросс. науч.-практ. конф., посвященной 85-летию со дня рождения профессора Г.Д. Овруцкого – Казань, 2014. – С. 11–17.
3. Вавилова Т.П., Сажина (Вахромеева) Е.Н., Митронин А.В. Лабораторная оценка уровня цитокинов при воспалении периодонта у пациентов старших возрастных групп // Кафедра. – 2006. – Т. 5 – № 4. – С. 26–28.
4. Вахромеева Е.Н. Клинико-лабораторная оценка и особенности течения верхушечного периодонтита у пациентов старших возрастных групп: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.
5. Губин М.А. Итоги изучения осложнений острой одонтогенной инфекции у стоматологических больных / М.А. Губин, Ю.М. Харитонов // Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 10–15.
6. Есаян З.В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта // Стоматология. – 2005. – № 1. – С. 58–64.
7. Кабак Ю.С. Распространенность, рентгенологические и морфологические проявления хронического апикального периодонтита и отдаленные результаты его консервативного лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2005. – 20 с.
8. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рогова М.А., Иваново Т.П. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в ткани пародонта // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 24–26.
9. Мануйлова Э.В. Сравнительная эффективность лечения деструктивных форм хронического верхушечного периодонтита с применением кальцийсодержащих препаратов [Электронный ресурс] / Э.В. Мануйлова, В.Ф. Михальченко, А.Т. Яковлев // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1.
10. Мисник А.В. Состояние местного иммунитета полости рта у пациентов с хроническим деструктивным периодонтитом до и после эндодонтического лечения. // Институт стоматологии. – 2008. – № 4. – С. 46–47.
11. Митронин А.В. Клинико-иммунологическая характеристика деструктивных форм хронического периодонтита / А.В. Митронин, Т.Г. Робустова, Ю.М. Максимовский К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 29–34.
12. Овруцкий Г.Д., Лившиц Ю.Н., Лукиных Л.М. Неоперативное лечение околокорневых кист челюстей. – М.: Медицина, 2001. – 120 с.
13. Орехова Л.Ю. Аутоиммунные реакции ротовой полости у больных с периодонтитом / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, М.Я. Левин, В.А. Осипова // Мед. иммунология: мат. VII науч. конф. «Дни иммунологии в СПб». – 2003. – Т.5. – № 3. – 4. – С. 314–315.

14. Орехова Л.Ю., Левин М.Я., Антонова И.Н. и др. Местные проявления аутоиммунной реакции при воспалительных заболеваниях пародонта // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2000. – Т. 7, № 2. – С. 27–29.

15. Перова М.Д. Молекулярные аспекты патогенеза воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта // М.Д. Перова, М.Г. Шубич // Арх. пат. – 2006. – № 5. – С. 59–63.

16. Сидаш Ю.В. Иммуногистохимическая оценка местного иммунитета при лечении хронического гранулирующего периодонтита // Морфология. – 2010. – Т. IV, № 1. – С. 47–53.

17. Шабанов М.М., Чемерис Г.Ю., Анурова О.А. Иммуногистохимические особенности развития периапикальных поражений при хроническом периодонтите // Губернские медицинские вести. – 2002. – № 6. – С. 40–44.

18. B-1a cells and plasma cells in periodontitis lesions / Donati M., Liljenberg B., Zitzmann N. U., Berglundh T. // J. Periodontal Res. – 2009. – Vol. 44, № 5. – P. 683–688.

19. De Oliveria Rodini C, Lara VS. Study of the expression of CD68+ macrophages and CD8+ T cells in human granulomas and periapical cysts // Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod. – 2001. – Aug. – № 92 (2). – P. 221–7.

20. Dinarello C. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family // Ann. Rev. Imm – 2009. – Vol. 27. – P. 519–550.

21. Ejeil A.L., Gaultier F. A cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? // J. Periodontal. – 2003 – Vol. 74 (2). – P. 196201.

22. Kirkevang L.L., Vaeth M., Horsted-Bindslev P., Wenzel A. Longitudinal study of periapical and endodontic status in a Danish population // Int. endod. J. – 2006. – Feb. – № 39(2). – P. 100–107.

23. Loftus J.J., Keating A.P., McCartan B.E. Periapical status and quality of endodontic treatment in an adult Irish population // Int. endod. J. – 2005. – Feb. – № 38(2). – P. 81–86.

24. Lukić A. Comparative immunohistochemical and quantitative analysis of inflammatory cells in symptomatic and asymptomatic chronic periapical lesions / Lukić A., Danilović V., Petrović R. // Vojnosanit. Pregl. – 2008. – Vol. 65, № 6. – P. 435–440.

25. Metzger Z. Macrophages in periapical lesions. // Endod Dent Traumatol. – 2000. – Feb. – № 16(1). – P. 1–8.

26. Werner, S. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines text. / S. Werner, R. Grose // Physiol. – Rev. – 2003. – Vol. 83. – P. 835–870.

27. Zhou Q., Desta T., Fenton M. et al. Cytokine Profiling of Macrophages Exposed to Porphyromonas gingivalis, Its Lipopolysaccharide, or Its Fim A Protein // Infection and Immunity. – 2005 – Vol. 73(2) – P. 935–943.

References

1. Aleksandrov, V.N. Immunological component in the pathogenesis of granulomatous periodontitis / V.N. Alexandrov, A.A. Kuraskua, V.V. Pozniak-Chuchman et al. // Institute of Dentistry. 2000. no. 5. pp. 18–20.

2. Berezin, K.A., immunohistochemical features with periapical abscesses. / K. Berezin, S.L. Blashkova, D.E. Zyplakov // Proceedings of the II All-Russia. nauch. Pract. Conf., dedicated to the 85th anniversary of Professor G.D. Ovrutsky Kazan. 2014. pp. 11–17.

3. Vavilov, T.P., Sazhina (Vakhromeeva) E.N., A.V. Mitronin Laboratory evaluation of the level of cytokines in inflammation of periodontal patients of older age groups // Kafedra. 2006. Vol. 5 no. 4. pp. 26–28.

4. Vakhromeeva, E.N. Clinical and laboratory evaluation and peculiarities of apical periodontitis in patients of older age groups: Author. Dis., PhD. honey. Sciences. M., 2008. 24 p.

5. Gubin, M.A. Results of the study of complications of acute odontogenic infections in dental patients / M.A. Gubin, Y.M. Kharitonov // Russian Journal of Dentistry. 2005. no. 1. S. 10–15.

6. Yesayan, Z. Factors of nonspecific and specific protection in the pathogenesis of early forms of periodontal lesions / Z.V. Yesayan // Dentistry. 2005. no. 1. pp. 58–64.

7. Kabak Y.S. Prevalence, radiological and morphological manifestations of chronic apical periodontitis and its long-term results of conservative treatment: Author. dis. . cand. honey. Sciences Minsk, 2005. 20 p.

8. Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Rogov M.A., Ivanyushko E.T.C. The role of cytokines in the mechanisms of chronic inflammation in the periodontal tissues // Immunology. 2000. no. 6. pp. 24–26.

9. Manuylova E.V. Comparative efficacy of treatment of destructive forms of chronic apical periodontitis with the use of calcium-containing preparations [electronic resource] / E.V. Manuylova, V.F. Mihalchenko, A.T. Yakovlev // Modern problems of science and education. 2013. no. 1.

10. Misnik A.V. condition of local immunity of the oral cavity in patients with chronic destructive periodontitis before and after endodontic treatment. // Institute of Dentistry. 2008. no. 4. pp. 46–47.

11. Mitronin, A.V. Clinical and immunological characteristics of destructive forms of chronic periodontitis / A.V. Mitronin, T.G. Robustova, Y.M. Maksimovskiy K.A. Lebedev, I.D. Ponyakina // Russian Journal of Dentistry, 2005. no. 1. pp. 29–34.

12. Ovrutsky G.D., Livshits Y.N., Lukin L.M. Non-surgical treatment of radicular cysts of the jaws. : Medicine, 2001. 120 p.

13. Smith L.Yu. autoimmune reactions of the oral cavity in patients with periodontitis text. / Lili Smith, T.V. Kudryavtsev, M. Levin, V.A. Osipov // Med. Immunology: mat. VII Scien. Conf. «Days of immunology in St. Petersburg». 2003. Vol. 5, no. 3 4 pp. 314–315.

14. Smith, L. Yu., Levin M.J., Antonova I.N. and others. The local manifestations of autoimmune reactions in inflammatory periodontal diseases // Scientific notes of State Medical University. Acad. IP Pavlova. 2000. T. 7, no. 2. pp. 27–29.

15. Perov, M.D. Molecular aspects of the pathogenesis of inflammatory and destructive periodontal disease / M.D. Perov, M.G. Shubich // Arch. US Pat. 2006. no. 5. S. 59–63.

16. Y. Sidash Immunohistochemical evaluation of local immunity in the treatment of chronic granulating periodontitis // Morfologiya. 2010. T. IV, no. 1. pp. 47–53.

17. Shabanov M.M., Chemeris G.Y., Anurova O.A. Immunohistochemical features of periapical lesions in chronic periodontitis // Provincial medical news. 2002. no. 6. pp. 40–44.

18. B-1a cells and plasma cells in periodontitis lesions / Donati M., Liljenberg B., Zitzmann N.U., Berglundh T. // J. Periodontal Res. 2009. Vol. 44, no. 5. pp. 683–688.

19. De Oliveria Rodini C, Lara V.S., Study of the expression of CD68 + macrophages and CD8 + T cells in human granulomas and periapical cysts // Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod. 2001. Aug. 92 (2). pp. 221–7.

20. Dinarello C. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family // Ann. Rev. Imm. 2009. Vol. 27. pp. 519–550.

21. Ejeil A.L., Gaultier F. A., cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression // J. Periodontal. 2003 Vol. 74 (2). pp. 196, 201.

22. Kirkevang L.L., Vaeth M., Horsted-Bindslev P., Wenzel A. Longitudinal study of periapical and endodontic status in a Danish population // Int. endod. J. 2006. Feb. 39 (2). pp. 100–107.

23. Loftus J.J., Keating A.P., McCartan B.E. Periapical status and quality of endodontic treatment in an adult Irish population // Int. endod. J. 2005. Feb. 38 (2). pp. 81–86.

24. Lukić A. Comparative immunohistochemical and quantitative analysis of inflammatory cells in symptomatic and asymptomatic chronic periapical lesions / Lukić A., Danilović V. Petrović R. // Vojnosanit. Pregl. 2008. Vol. 65, no. 6. pp. 435–440.

25. Metzger Z. Macrophages in periapical lesions // Endod Dent Traumatol. 2000. Feb. 16 (1). pp. 1–8.

26. Werner, S. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines text. / S. Werner, R. Grose // Physiol. Rev. 2003. Vol. 83. pp. 835–870.

27. Zhou Q., Desta T., Fenton M. et al. Cytokine Profiling of Macrophages Exposed to Porphyromonas gingivalis, Its Lipopolysaccharide, or Its Fim A Protein // Infection and Immunity. 2005 Vol. 73 (2) pp. 935–943.

Рецензенты:

Цыплаков Д.Э., д.м.н., профессор кафедры патологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань;

Уразова Р.З., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской стоматологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.

УДК 613.84: 615.015.6: 577.121

**ТАБАЧНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ НИКОТИНА:
ЕСТЬ ВЗАИМОСВЯЗЬ?****Зайцева О.Е., Масагутов Р.М., Юлдашев В.Л.***Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: olamz@mail.ru*

Табакокурение считается основным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых, респираторных, онкологических заболеваний, преждевременной инвалидности и смерти. Основное действующее вещество табака – никотин – психоактивное вещество, способное вызывать лекарственную (табачную, никотиновую) зависимость. Из табачной продукции курящие чаще используют сигареты. В молодежной среде увеличивается доля потребителей кальянного табака и электронных сигарет, формирующих наряду с традиционным сигаретным курением, никотиновую зависимость. Уровень никотиновой зависимости определяется, в частности, скоростью метаболизма никотина. Интенсивность биотрансформации никотина зависит от этнической принадлежности, пола, пищевых привычек, наличия беременности и др. Генетические вариации ферментов, участвующих в обмене веществ никотина, также могут влиять на скорость метаболизма, определять характер его потребления. Например, отсутствие гена CYP2A6 и, как следствие, изофермента CYP2A6 ассоциируется с медленным метаболизмом никотина и более низким уровнем никотиновой зависимости. Определение метаболитов никотина применимо для мониторинга активного и пассивного табакокурения в подростковой среде, у молодых людей, в момент формирования табачной зависимости. Также определение метаболитов никотина и их соотношения перспективно для построения терапевтической программы реабилитации взрослых никотинозависимых пациентов.

Ключевые слова: табакокурение, курение кальяна, электронные сигареты, никотин, котинин, никотиновая зависимость

**TOBACCO ADDICTION AND NICOTINE METABOLISM:
THERE IS A RELATIONSHIP?****Zaytseva O.E., Masagutov R.M., Yuldashev V.L.***Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: olamz@mail.ru*

Tobacco smoking is considered a major modifiable risk factor for cardiovascular, respiratory, cancer, premature disability and death. The main active ingredient of tobacco – nicotine – a psychoactive substance that can cause drug (tobacco, nicotine) addiction. Of tobacco smokers more likely to use cigarettes. In youth the share of consumers hookah tobacco and electronic cigarettes, which form together with the traditional cigarette smoking, nicotine addiction. The level of nicotine addiction is determined, inter alia, the rate of metabolism of nicotine. The intensity of the biotransformation of nicotine depends on ethnicity, sex, eating habits, pregnancy and others. Genetic variations of enzymes involved in the metabolism of nicotine, can also affect the metabolic rate to determine the nature of its consumption. For example, the absence of the gene CYP2A6, and as a consequence, the isoenzyme CYP2A6, associated with a slow metabolism and a low nicotine level of nicotine addiction. Determination of nicotine metabolites useful for monitoring active and passive smoking among adolescents, young people, at the time of the formation of tobacco addiction. The identification of metabolites of nicotine and their relationship are promising for building therapeutic rehabilitation programs for adults patients with nicotine addiction.

Keywords: tobacco smoking, smoking hookah, electronic cigarettes, nicotine, cotinine, nicotine addiction

Табакокурение считается основным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых, респираторных, онкологических заболеваний, преждевременной инвалидности и смерти [7, 19, 28]. Никотин (основное действующее вещество табака) – вещество, способное вызывать выраженную лекарственную (табачную, никотиновую) зависимость из-за оказываемого им психоактивного действия (МКБ-10), что подтверждается частыми рецидивами возобновления табакокурения у «бывших» курильщиков. В 1994 г. Benowitz N.L. и Henningfield J.E. определили потребление 5 мг никотина в день как «порог» для развития никотиновой зависимости, что означает, что пороговое значение достигнуто для тех, кто курит 5 или больше сигарет в день

(1 мг никотина на сигарету). Американская медицинская ассоциация в 1998 г. предположила, что такой «порог» будет отличаться у разных людей и что предлагаемое Benowitz N.L. и Henningfield J.E. значение для развития зависимости, вероятно, представляет собой самое высокое пороговое значение, которое следует учитывать [26].

Психоактивные свойства никотина тесно коррелируют с его концентрацией в плазме крови [5]. При снижении сыровоточной концентрации никотина у курильщиков возникает потребность в выкуривании сигареты, иначе возникает абстинентное состояние (раздражительность, нетерпеливость, агрессивность, тревога, дисфория или подавленное настроение, нарушение концентрации внимания, беспокойство, а позднее

повышение аппетита и увеличение веса). Поэтому целью курения может быть не только стремление получить удовольствие от эффектов никотина (в частности, под действием никотина увеличивается уровень дофамина в головном мозге), но и желание избавиться от симптомов абстинентного состояния [30]. Таким образом, курительский титрует дозу никотина до желаемого фармакологического эффекта [4].

Истинное количество активно курящих неизвестно, гораздо большее число людей подвергается воздействию табачного дыма в роли пассивных курильщиков. Из всех видов табачных изделий наиболее часто курящими людьми используются сигареты [12]. В одной сигарете большинства промышленных сигаретных марок содержится 10–15 мг никотина, из которых в среднем 1–2 мг никотина абсорбируется курильщиком во время курения [3]. Табачный дым в составе смеси различных газов содержит более 4000 химических веществ, многие из которых относятся к канцерогенам (бензо[а]пирен, окись углерода (СО), полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), нитрозамины, табачные смолы) [19]. Содержание никотина и смолистых веществ в сигаретах нормируется, чего не скажешь об остаточных количествах пестицидов, которыми обрабатывался табак, и примесях тяжелых металлов.

Второй по распространенности в мире формой употребления табака считается курение кальяна [6, 8, 9, 20–23, 26]. Кальян (наргиле, шиша) – приспособление, которое обеспечивает использование угля для нагрева 10–200 г табака (без вкуса, подслащенного и/или ароматизированного) с содержанием никотина от 1,8 до 41,3 мг/г и прохождение табачного дыма через воду перед ингаляцией [15, 26]. В США регулярно курят кальян 10–20% молодых взрослых людей [9, 21]. Многие считают, что курение кальянного табака вызывает меньшую зависимость, менее вредно, более эстетически привлекательно и социально приемлемо, чем курение сигарет [9]. Если сравнить количество и состав табачного дыма, образующегося в процессе выкуривания одной сигареты (в среднем 5 минут), то сеанс курения кальяна (в среднем 60 минут) генерирует в 40 раз больше табачного дыма, содержащего кроме никотина смолистые вещества, тяжелые металлы (мышьяк, хром и свинец), в 4 раза больше канцерогенных ПАУ, легучих альдегидов (формальдегида, ацетальдегида, акролеина, пропиональдегида, метакролеина) и в 35 раз больше СО [8, 10, 17, 27]. Ежедневное курение кальяна по поглощению никотина экви-

валентно выкуриванию 10 сигарет/день (95% ДИ = 7–13 сигарет/день) [26]. Недавний систематический обзор показал, что курение кальянного табака в значительной степени связано с раком легких, респираторными заболеваниями, низким весом ребенка при рождении и заболеваниями пародонта [9]. Помимо вреда от активного курения кальяна, особенно в закрытых помещениях (домах, кафе, ресторанах), в результате воздействия табачного кальянного дыма значительному риску для здоровья подвергаются рядом находящиеся некурящие люди [11]. Курение кальяна может увеличить риск передачи инфекционных заболеваний (герпес, гепатит, туберкулез и др.), не исключены ассоциации с раком мочевого пузыря, носоглотки, пищевода, с бесплодием [20, 26]. Кроме того, для некоторых людей курение кальянного табака может стать предшественником курения сигарет [26, 32].

В последнее время получили распространение, особенно в молодежной среде, электронные сигареты – электронные устройства для имитации табакокурения путём генерации пара, имеющего вид и вкус настоящего табачного дыма, который вдыхается пользователем [14]. Как правило, жидкость, превращающаяся в пар, находится в картриджах электронных сигарет, которые заполнены никотином (от 0,1 до 34 мг/мл), ароматизаторами (имитирующими вкус и запах шоколада, клубники, мяты) и другими химическими веществами (например, нитрозамины – канцерогенами) [31]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) вместе с другими экспертами в области здравоохранения пытается предупредить потребителей о потенциальных рисках для здоровья, связанных с использованием электронных сигарет, которые могут увеличить никотиновую зависимость среди молодых людей и вовлечь в курение обычных табачных изделий; могут содержать токсичные для человека ингредиенты, и потому, что пока нет клинических исследований, доказывающих безопасность и эффективность электронных сигарет [33].

Никотин, содержащийся в любой табачной продукции, хорошо всасывается со слизистой оболочки полости рта (25–50%), дыхательных путей (при глубоком вдохе – 90% никотина), желудочно-кишечного тракта и кожных покровов. Уже через 10–20 секунд после вдыхания табачного дыма никотин достигает центральной нервной системы [4]. Объем распределения (Vd) никотина при внутривенном введении составляет 2–3 л/кг. Связывание никотина

с белками плазмы крови менее 5%. Период полувыведения ($T_{1/2}$) никотина составляет около 2 часов. Большая часть никотина (90%) попавшего в организм подвергается биотрансформации в печени, также он метаболизируется в почках и легких.

Интенсивность биотрансформации никотина зависит от этнической принадлежности, пола, пищевых привычек, генетических факторов, наличия беременности, заболевания почек и др. [4]. У большинства курильщиков около 70–80% никотина биотрансформируется в котинин ((5 S)-1-метил-5-3-пиридил)-пирролидин-2-он] [5, 24]. $T_{1/2}$ котинина равен 13–20 ч. Из 6 метаболитов котинина основным метаболитом является *транс*-3'-гидроксикотинин. Концентрация никотина в крови обычно в 10–20 раз ниже концентрации котинина. Котинин – это наиболее представительный метаболит никотина в плазме курильщиков, может использоваться как биомаркер активного и пассивного курения. Его также можно обнаружить в моче, слюне, в волосах, ногтях, плаценте [4, 13]. Выводится никотин преимущественно печенью (средний плазменный клиренс никотина равен 70 л/ч), метаболиты никотина – почками. 10–15% никотина выводится с мочой в неизменном виде [4].

Главным в метаболизме никотина и котинина принято считать изофермент цитохрома P-450 2A6 (CYP2A6). Никотин является не только субстратом, но и ингибитором этого изофермента [25, 29]. Мерой активности CYP2A6 считается клиренс никотина и котинина, генерация метаболитов котинина. Отмечено, что женщины имеют более высокую активность CYP2A6 [2, 29]. В исследовании соотношения метаболитов никотина (*транс*-3'-гидроксикотинин/котинин), характеризующего скорость метаболизма никотина, женщины имели более высокие показатели этого соотношения, чем мужчины; а белые и латиноамериканцы имели более высокий уровень соотношения метаболитов никотина, чем афроамериканцы или азиаты [16].

Клиренс никотина проявляет значительную индивидуальную изменчивость, которая во многом определяется генетическими факторами [28, 29]. Генетические мутации могут снизить, повысить или модифицировать активность CYP2A6 и/или специфичность субстратов изофермента. Изофермент CYP2A6 кодируется геном CYP2A6, находящемся в 19 хромосоме, локусе 19q13.2 [1]. В последние годы наблюдается значительный прогресс в выявлении генетических вариантов CYP2A6, названы 37 пронумерованных аллелей, два аллеля

дублирования, а также ряд CYP2A6 * 1 вариантов. Носительство так называемых «нулевых» аллелей (CYP2A6*4A, CYP2A6*4B, CYP2A6*4C, CYP2A6*4D), то есть отсутствие гена CYP2A6 и, как следствие, изофермента CYP2A6, ассоциируется с медленным метаболизмом никотина и более низким уровнем никотиновой зависимости [1, 24, 25]. Причем это относится не только к гомозиготам, но и к гетерозиготам по «нулевым» аллелям. С более низкой интенсивностью курения также связаны CYP2A6*2, CYP2A6*9, CYP2A6*12 и аллель CYP2A6/CYP2A7 [5].

Кроме генов, вовлеченных в метаболизм и клиренс никотина, зависимость от никотина, как правило, наследуется и появляется под влиянием генов, кодирующих некоторые подтипы никотиновых рецепторов, генов нейромедиаторов и генов, участвующих в нейронных связях [5, 18].

Снижение уровня табакокурения во всем мире остается приоритетом здравоохранения. Необходимо регулярно и широко освещать современные научные данные о пагубном влиянии активного и пассивного табакокурения. Заслуживает внимания проблема альтернативных способов употребления табака: кальянного табака и электронных сигарет, так как их использование нередко приводит к расширению круга потребителей сигарет. Определение метаболитов никотина применимо для мониторинга активного и пассивного табакокурения в подростковой среде, у молодых людей, в момент формирования табачной зависимости. Также определение метаболитов никотина и их соотношения перспективно для построения терапевтической программы реабилитации взрослых никотинозависимых пациентов.

Список литературы

1. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Изд-во «Реафарм», 2004. – 144 с.
2. Anderson G.D. Gender differences in pharmacological response // *Int Rev Neurobiol.* – 2008. – № 83. – P. 1–10.
3. Benowitz N.L., Henningfield J.E. Reducing the nicotine content to make cigarettes less addictive // *Tob Control.* – 2013. – № 22 (Suppl 1). – P. i14–i17.
4. Benowitz N.L., Hukkanen J., Jacob P. 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers // *Handb Exp Pharmacol.* – 2009. – № 192. – P. 29–60.
5. Bloom J., Hinrichs A.L., Wang J.C., von Weyarn L.B., Kharasch E.D., Bierut L.J., Goate A., Murphy S.E. The contribution of common CYP2A6 alleles to variation in nicotine metabolism among European-Americans // *Pharmacogenet Genomics.* – 2011. – № 21(7). – P. 403–416.
6. Carroll M.V., Shensa A., Primack B.A. A comparison of cigarette- and hookah-related videos on YouTube // *Tob Control.* – 2013. – 22(5). – P. 319–23.

7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific smoking-attributable mortality and years of potential life lost—United States, 2000–2004 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2009. – № 58(4). – P. 91.
8. Cobb C.O., Shihadeh A. L., Weaver M.F., Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking and cigarette smoking: a direct comparison of toxicant exposure and subjective effects // *Nicotine Tob Res.* – 2011. – № 13(2). – P. 78–87.
9. Cobb C.O., Ward K.D., Maziak W., Shihadeh A.L., Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking: an emerging health crisis in the United States // *Am J Health Behav.* – 2010. – № 34(3). – P. 275–85.
10. Daher N., Saleh R., Jaroudi E., Sheheitli H., Badr T., Sepetdjian E., Al Rashidi M., Saliba N., Shihadeh A. Comparison of carcinogen, carbon monoxide, and ultrafine particle emissions from narghile waterpipe and cigarette smoking: Sidestream smoke measurements and assessment of second-hand smoke emission factors // *Atmos Environ.* – 2010. – № 44(1). – P. 8–14.
11. Fromme H., Dietrich S., Heitmann D., Dressel H., Diemer J., Schulz T., Jörres R.A., Berlin K., Völkel W. Indoor air contamination during a waterpipe (narghile) smoking session. *Food Chem Toxicol.* – 2009. – № 47(7). – P. 1636–41.
12. Giovino G.A., Mirza S.A., Samet J.M., Gupta P.C., Jarvis M.J., Bhalal N., Peto R., Zatonski W., Hsia J., Morton J., Palipudi K.M., Asma S.; GATS (Global Adult Tobacco Survey) Collaborative Group. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys // *Lancet.* – 2012. – № 380(9842). – P. 668–79.
13. Goniewicz M.L., Eisner M.D., Lazcano-Ponce E., Zielinska-Danch W., Koszowski B., Sobczak A., Havel C., Jacob P., Benowitz N.L. Comparison of urine cotinine and the tobacco-specific nitrosamine metabolite 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) and their ratio to discriminate active from passive smoking // *Nicotine Tob Res.* – 2011. – № 13(3). – P. 202–8.
14. Goniewicz M.L., Zielinska-Danch W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland // *Pediatrics.* – 2012. – № 130(4). – P. e879–85.
15. Hadidi KA, Mohammed FI. Nicotine content in tobacco used in hubble-bubble smoking // *Saudi Med J.* – 2004. – № 25(7). – P. 912–7.
16. Kandel D.B., Hu M.C., Schaffran C., Udry J.R., Benowitz N.L. Urine nicotine metabolites and smoking behavior in a multiracial/multiethnic national sample of young adults // *Am J Epidemiol.* – 2007. – № 165(8). – P. 901–10.
17. Katurji M., Daher N., Sheheitli H., Saleh R., Shihadeh A. Direct measurement of toxicants inhaled by waterpipe users in the natural environment using a real-time in situ sampling technique // *Inhal Toxicol.* – 2010. – № 22(13). – P. 1101–9.
18. Loukola A., Hällfors J., Korhonen T., Kaprio J. Genetics and smoking // *Curr Addict Rep.* – 2014 Mar. – № 1;1(1). – P. 75–82.
19. Maccani M.A., Knopik V.S. Cigarette Smoke Exposure-Associated Alterations to Non-Coding RNA // *Front Genet.* – 2012. – № 3. – P. 53.
20. Martinasek M.P., McDermott R.J., Martini L. Waterpipe (hookah) tobacco smoking among youth // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* – 2011. – № 41(2). – P. 34–57.
21. Maziak W. The global epidemic of waterpipe smoking // *Addict Behav.* – 2011. – № 36(1–2). – P. 1–5.
22. Maziak W. The waterpipe: an emerging global risk for cancer // *Cancer Epidemiol.* – 2013. – № 37(1). – P. 1–4.
23. Maziak W., Ward K.D., Afifi Soweid R.A., Eissenberg T. Tobacco smoking using a waterpipe: a re-emerging strain in a global epidemic // *Tob Control.* – 2004. – № 13(4). – P. 327–33.
24. Moran V.E. Cotinine: Beyond that Expected, More than a Biomarker of Tobacco Consumption // *Front Pharmacol.* – 2012. – № 3. – P. 173.
25. Mwenifumbo J.C., Tyndale R.F. Genetic variability in CYP2A6 and the pharmacokinetics of nicotine // *Pharmacogenomics.* – 2007. – № 8(10). – P. 1385–402.
26. Neergaard J.M., Singh P., Job J., Montgomery S. Waterpipe smoking and nicotine exposure: a review of the current evidence // *Nicotine Tob Res.* – 2007. – № 9(10). – P. 987–994.
27. Primack B.A., Sidani J.E., Agarwal A.A., Shadel W.G., Donny E.C., Eissenberg T.E. Prevalence of and Associations with Waterpipe Tobacco Smoking among U.S. University Students // *Ann Behav Med.* – 2008. – № 36(1). – P. 81–86.
28. Quaak M., van Schayck C.P., Knaapen A.M., van Schooten F.J. Implications of gene-drug interactions in smoking cessation for improving the prevention of chronic degenerative diseases // *Mutat Res.* – 2009. – № 667(1–2). – P. 44–57.
29. Rahmanian S.D., Diaz P.T., Wewers M.E. Tobacco use and cessation among women: research and treatment-related issues // *J Womens Health (Larchmt).* – 2011. – № 20(3). – P. 349–57.
30. Wang C., Qian W., Zhang M. Advance in studies on dopamine system related genetic polymorphisms associated with nicotine dependence // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2014. – № 31(3). – P. 334–7.
31. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Report on the scientific basis of tobacco product regulation : third report of a WHO Study Group // *World Health Organ Tech Rep Ser.* – 2009. – № (955). – P. 1–41.
32. World Health Organization (Tobacco Free Initiative) Advisory Note: Waterpipe tobacco smoking: health effects, research needs and recommended actions by regulators / WHO Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg). 2005; URL: http://www.who.int/tobacco/global_interaction/tobreg/Waterpipe%20recommendation_Final.pdf (дата обращения 18.11.2013).
33. Westenberger B.J. 2009. Evaluation of e-cigarettes FDA; URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/ScienceResearch/UCM173250.pdf> (дата обращения 12.09.2013).

References

1. Kukes, V.G. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv: klinikofarmakologicheskie aspekty.* Moscow, Izd-vo «Reafarm», 2004, 144 p.
2. Anderson G.D. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol.* 2008; 83: 1–10.
3. Benowitz N.L., Henningfield J.E. Reducing the nicotine content to make cigarettes less addictive. *Tob Control.* 2013; 22 (Suppl 1): i14–i17.
4. Benowitz N.L., Hukkanen J., Jacob P. 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(192): 29–60.
5. Bloom J., Hinrichs A.L., Wang J.C., von Weymarn L.B., Kharasch E.D., Bierut L.J., Goate A., Murphy S.E. The contribution of common CYP2A6 alleles to variation in nicotine metabolism among European-Americans. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21(7): 403–416.
6. Carroll M.V., Shensa A., Primack B.A. A comparison of cigarette- and hookah-related videos on YouTube. *Tob Control.* 2013; 22(5): 319–23.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific smoking-attributable mortality and years of potential life lost—United States, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58(4): 91.
8. Cobb C.O., Shihadeh A. L., Weaver M.F., Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking and cigarette smoking: a direct comparison of toxicant exposure and subjective effects. *Nicotine Tob Res.* 2011; 13(2): 78–87.
9. Cobb C.O., Ward K.D., Maziak W., Shihadeh A.L., Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking: an emerging health crisis in the United States. *Am J Health Behav.* 2010; 34(3): 275–85.
10. Daher N., Saleh R., Jaroudi E., Sheheitli H., Badr T., Sepetdjian E., Al Rashidi M., Saliba N., Shihadeh A. Comparison of carcinogen, carbon monoxide, and ultrafine particle emissions from narghile waterpipe and cigarette smoking: Sidestream smoke measurements and assessment of second-hand smoke emission factors. *Atmos Environ.* 2010; 44(1): 8–14.

11. Fromme H., Dietrich S., Heitmann D., Dressel H., Diemer J., Schulz T., Jörres R.A., Berlin K., Völkel W. Indoor air contamination during a waterpipe (narghile) smoking session. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47(7): 1636–41.
12. Giovino G.A., Mirza S.A., Samet J.M., Gupta P.C., Jarvis M.J., Bhala N., Peto R., Zatonski W., Hsia J., Morton J., Palipudi K.M., Asma S.; GATS (Global Adult Tobacco Survey) Collaborative Group. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet.* 2012; 380(9842): 668–79.
13. Goniewicz M.L., Eisner M.D., Lazcano-Ponce E., Zielinska-Danch W., Koszowski B., Sobczak A., Havel C., Jacob P., Benowitz N.L. Comparison of urine cotinine and the tobacco-specific nitrosamine metabolite 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) and their ratio to discriminate active from passive smoking. *Nicotine Tob Res.* 2011; 13(3): 202–8.
14. Goniewicz M.L., Zielinska-Danch W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland. *Pediatrics.* 2012; 130(4): e879–85.
15. Hadidi KA, Mohammed FI. Nicotine content in tobacco used in hubble-bubble smoking. *Saudi Med J.* 2004; 25(7): 912–7.
16. Kandel D.B., Hu M.C., Schaffran C., Udry J.R., Benowitz N.L. Urine nicotine metabolites and smoking behavior in a multiracial/multiethnic national sample of young adults. *Am J Epidemiol.* 2007; 165(8): 901–10.
17. Katurji M., Daher N., Sheheitli H., Saleh R., Shihadeh A. Direct measurement of toxicants inhaled by waterpipe users in the natural environment using a real-time in situ sampling technique. *Inhal Toxicol.* 2010; 22(13): 1101–9.
18. Loukola A, Hällfors J, Korhonen T, Kaprio J. Genetics and smoking. *Curr Addict Rep.* 2014 Mar 1;1(1):75–82.
19. Maccani M.A., Knopik V.S. Cigarette Smoke Exposure-Associated Alterations to Non-Coding RNA. *Front Genet.* 2012; 3: 53.
20. Martinasek M.P., McDermott R.J., Martini L. Waterpipe (hookah) tobacco smoking among youth. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011; 41(2): 34–57.
21. Maziak W. The global epidemic of waterpipe smoking. *Addict Behav.* 2011; 36(1–2):1–5.
22. Maziak W. The waterpipe: an emerging global risk for cancer. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37(1): 1–4.
23. Maziak W., Ward K.D., Afifi Soweid R.A., Eissenberg T. Tobacco smoking using a waterpipe: a re-emerging strain in a global epidemic. *Tob Control.* 2004; 13(4): 327–33.
24. Moran V.E. Cotinine: Beyond that Expected, More than a Biomarker of Tobacco Consumption. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 173.
25. Mwenifumbo J.C., Tyndale R.F. Genetic variability in CYP2A6 and the pharmacokinetics of nicotine. *Pharmacogenomics.* 2007; 8(10): 1385–402.
26. Neergaard J.M., Singh P., Job J., Montgomery S. Waterpipe smoking and nicotine exposure: a review of the current evidence. *Nicotine Tob Res.* 2007; 9(10): 987–994.
27. Primack B.A., Sidani J.E., Agarwal A.A., Shadel W.G., Donny E.C., Eissenberg T.E. Prevalence of and Associations with Waterpipe Tobacco Smoking among U.S. University Students. *Ann Behav Med.* 2008; 36(1): 81–86.
28. Quaak M., van Schayck C.P., Knaapen A.M., van Schooten F.J. Implications of gene-drug interactions in smoking cessation for improving the prevention of chronic degenerative diseases. *Mutat Res.* 2009; 667(1–2): 44–57.
29. Rahmanian S.D., Diaz P.T., Wewers M.E. Tobacco use and cessation among women: research and treatment-related issues. *J Womens Health (Larchmt).* 2011; 20(3): 349–57.
30. Wang C., Qian W., Zhang M. Advance in studies on dopamine system related genetic polymorphisms associated with nicotine dependence. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2014; 31(3):334–7.
31. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Report on the scientific basis of tobacco product regulation : third report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2009; (955):1–41.
32. World Health Organization (Tobacco Free Initiative) Advisory Note: Waterpipe tobacco smoking: health effects, research needs and recommended actions by regulators / WHO Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg). 2005, available at: http://www.who.int/tobacco/global_interaction/tobreg/Waterpipe%20recommenation_Final.pdf (accessed 18 Nov 2013).
33. Westenberger B.J. 2009. Evaluation of e-cigarettes FDA, available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/ScienceResearch/UCM173250.pdf> (accessed 12 Sept 2013).

Рецензенты:

Кунафина Е.Р., д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом ИПО, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа;

Никитина И.Л., д.м.н., профессор кафедры фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 614

КРАТКИЙ ОБЗОР НАПРАВЛЕНИЙ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ ГИГИЕНЫ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ВОПРОСАМ СОХРАНЕНИЯ ТРУДОВОГО ПОТЕНЦИАЛА НАСЕЛЕНИЯ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Захаренков В.В., Виблая И.В.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, Новокузнецк, e-mail: vasilij.zaharenkov@mail.ru

Показана негативная тенденция долевого участия населения трудоспособного возраста в общей численности населения Российской Федерации. Указано на то, что ученые Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (НИИ КПППЗ) одними из первых озвучивали предстоящее снижение трудового потенциала России, представляя прогностические оценки численности населения трудоспособного возраста, полученные с учетом сложившихся уровней показателей смертности и рождаемости населения; одновременно давались варианты прогноза численности населения трудоспособного возраста с включением различных уровней рождаемости. Сибирский федеральный округ обозначен как территория, где особенно остро формируются проблемы сохранения трудового потенциала. Даны ссылки на некоторые публикации НИИ КПППЗ, освещающие демографические проблемы и наработки по сохранению трудового потенциала населения, здоровья подрастающего поколения и оптимизации системы здравоохранения. Сформулированы *основные направления научной деятельности* НИИ КПППЗ в связи с выработкой подходов к решению обозначенной проблемы.

Ключевые слова: трудоспособное население, прогностические оценки, демографические проблемы, трудовой потенциал

BRIEF REVIEW OF THE RESEARCH TRENDS OF RESEARCH INSTITUTE FOR COMPLEX PROBLEMS OF HYGIENE AND OCCUPATIONAL DISEASES ON THE MAINTENANCE OF LABOUR POPULATION POTENTIAL OF THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT

Zakharenkov V.V., Viblaya I.V.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, e-mail: vasilij.zaharenkov@mail.ru

A negative trend in share participation of the population of employable age in the total population size of the Russian Federation is presented. It is indicated that the scientists of Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases (RI CPHOD) one of the first paid attention to the upcoming reduction in labour potential of Russia representing the prognostic estimates of the population of employable age taking into account the prevailing levels of mortality and birth rates; at the same time the variants of prediction of the population of employable age in view of the different birthrate levels are given. The Siberian Federal District is designated as the territory where the problems of maintenance of labour potential are particularly acute. References to some papers of RI CPHOD scientists, covering demographic issues and achievements on the maintenance of labour population potential, health of the younger generation and optimization of the health system are presented. *The basic trends of scientific activities* of RI CPHOD in connection with the elaboration of the approaches to solving the identified problem are determined.

Keywords: employable population, prognostic estimates, demographic issues, labour potential

Достижения России по увеличению долевого участия населения трудоспособного возраста в общей численности населения в период с 1926 г. (51,61%) по 2007 г. (63,04%) в течение последних 6 лет приняли негативную тенденцию, а именно: к 2013 г. доля населения трудоспособного возраста снизилась на 4,7%, относительно данных за 2007 г. – до 60,09%.

Одними из первых о предстоящем снижении численности населения трудоспособного возраста стали говорить ученые Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (НИИ КПППЗ) [10,

12, 24, 32, 48], озвучивая в выступлениях на различных уровнях системы здравоохранения свои прогностические оценки, полученные с учетом данных переписи населения, сложившихся уровней смертности и рождаемости, и свидетельствующие о том, что к 2013 г. численность населения трудоспособного возраста относительно данных переписи населения 2002 г. (обнародованных в 2004 г.) может сократиться на 4,2%. При этом приводились варианты прогностических оценок численности населения трудоспособного возраста Российской Федерации на 2023 год при различных условиях показателей рождаемости в период

2008–2009 гг., указывающие на то, что для ближайшего сохранения численности населения трудоспособного возраста необходимо увеличение сложившегося уровня рождаемости населения более чем в 2 раза [9, 11, 31].

Научные исследования по вопросам демографического развития и сохранения трудового потенциала учеными НИИ КПППЗ проводятся постоянно. Установлено, что в большей степени проблема дефицита трудовых ресурсов касается Сибирского федерального округа (СФО), где показатель профессиональной заболеваемости растет с 2006 г. и к 2009 г. превысил значение показателя по Российской Федерации в 2,4 раза. Среди территориальных единиц СФО крайне негативная ситуация по состоянию профессиональной заболеваемости сложилась в Кемеровской области. Здесь растущее значение показателя профессиональной заболеваемости в среднем за обозначенный период исследования (2005–2009 гг.) в $7,5 \pm 1,2$ раза превышает аналогичные данные по РФ. При этом на фоне благоприятной тенденции к снижению показателей смертности населения трудоспособного возраста по РФ, установившихся с 2006 г., в Кемеровской области значение анализируемого показателя на $31,0 \pm 3,5\%$ превышает данные по РФ [13, 14, 28, 37].

В поиске решений обозначенной проблемы ведутся разработки целевых программ, предусматривающих различные аспекты демографического развития [15, 22, 27, 33], сохранения трудового потенциала населения [21, 26, 29, 30, 35, 36, 38, 44], здоровья подрастающего поколения [4, 7, 19, 23, 39, 40, 45, 46, 47, 49, 50] и оптимизации системы здравоохранения [1, 2, 3, 5, 6, 8, 16, 17, 18, 20, 25, 34, 41, 42, 43].

В связи с этим основными направлениями научной деятельности НИИ КПППЗ являются:

- Изучение основ формирования репродуктивного здоровья человека, оценка и прогноз воспроизводства и потерь здоровья населения в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера.

- Гигиеническая оценка социальных, экологических и производственных условий на территориях Сибири с разработкой эффективных методов профилактики, лечения и реабилитации профессиональных, производственно обусловленных и общесоматических заболеваний у работающего населения.

- Изучение проблем управления и организации систем охраны здоровья населения, разработка методологических основ и методик формирования стратегии и технологических элементов реализации оздоровительных программ, территориального здравоохранения, медицинских служб и организаций.

Список литературы

1. Виблая И.В. К исследованию качества оказания медицинской помощи на основе интегрированных оценок / И.В. Виблая, В.В. Захаренков, Л.В. Цай // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2007. – № 2. – С. 44–46.
2. Виблая И.В. Определение потребности в стационарной медицинской помощи на муниципальном и региональном уровнях и пути максимального ее удовлетворения: дис. ...д-ра мед. наук. – Кемерово, 2004. – 327 с.
3. Виблая И.В. Оптимизация потребности в лечебно-восстановительной помощи больным с профессиональными заболеваниями как путь к сохранению трудового потенциала / И.В. Виблая, В.В. Захаренков, Д.В. Пестерева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 5–2 (87). – С. 78–81.
4. Виблая И.В. Оценка показателей заболеваемости детей в начальных классах общеобразовательных школ г. Новокузнецка / И.В. Виблая, В.В. Захаренков, Е.А. Бердикова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – № 4. – С. 161–163.
5. Виблая И.В. Проблемы определения потребности в госпитализации и ее удовлетворение в рамках муниципального заказа на стационарные виды медицинской помощи // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2003. – № 9. – С. 98–101.
6. Виблая И.В. Формирование групп заболеваний для прогнозирования и определения потребности населения в различных видах медицинской помощи: учебное пособие. – Новокузнецк: ИПК, 2003. – 49 с.
7. Выявляемость нарушений зрения у школьников Алтайского края / А.Л. Репин, И.В. Виблая, А.С. Макогон, В.И. Лебедев // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2010. – № 12 (118). – С. 203–205.
8. Захаренков В.В. Актуальность внедрения методических подходов к интегрированной оценке, прогнозированию и моделированию состояния здоровья населения в послевузовском профессиональном образовании / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, А.М. Олещенко // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 10. – С. 12.
9. Захаренков В.В. Актуальные проблемы формирования трудового потенциала населения России, прогностические оценки / В.В. Захаренков, И.В. Виблая // Материалы Всероссийского съезда врачей-профпатологов. – Новосибирск, 2008. – С. 168–169.
10. Захаренков В.В. Безвозвратные потери трудового и жизненного потенциала (на примере смертности от множественных травм среди населения г. Новокузнецка) / В.В. Захаренков, И.В. Виблая // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 10. – С. 81.
11. Захаренков В.В. Варианты перспективных оценок трудового потенциала России с учетом рождаемости и смертности населения / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, Л.В. Цай // Медицина труда: Реализация Глобального плана действий по здоровью работающих на 2008–2017 гг.: материалы Всероссийской конференции, посвященной 85-летию ГУ НИИ МТ РАМН / под ред. акад. РАМН Н.Ф. Измерова. – М.: МГИУ, 2008. – С. 110–111.
12. Захаренков В.В. Демографические проблемы Сибирского федерального округа / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, В.А. Ляпин // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2007. – № 3. – С. 60–62.
13. Захаренков В.В. Демографическое развитие Сибирского федерального округа / В.В. Захаренков, И.В. Виблая // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2012. – № 2. – С. 12.
14. Захаренков В.В. Здоровье трудоспособного населения и сохранение трудового потенциала Сибирского федерального округа / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, А.М. Олещенко // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 1. – С. 6–10.

15. Захаренков В.В. Инфекции, передающиеся половым путём, как проблема демографического развития Сибирского федерального округа / В.В. Захаренков, И.В. Виблия, Е.А. Забродина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. – № 3–1 (91). – С. 16–18.
16. Захаренков В.В. Информационные технологии в здравоохранении как инструмент демографической политики / В.В. Захаренков, И.В. Виблия, Е.Е. Сизов // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2013. – № 1. – С. 177–179.
17. Захаренков В.В. Информационные технологии в менеджменте современной медицинской организации / В.В. Захаренков, М.И. Ликстанов, И.В. Виблия // Инновации в общественном здоровье и здравоохранении: экономика, менеджмент, право: материалы Международного форума / под общ. ред. И.О. Маринкина, М.А. Садового. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2012. – С. 245–250.
18. Захаренков В.В. К определению потребности в лечебно-восстановительной помощи больным с профессиональными заболеваниями / В.В. Захаренков, И.В. Виблия, Л.В. Цай // Сибирский Консилиум. – 2007. – № 4. – С. 16.
19. Захаренков В.В. Научное обоснование актуальности медико-социальных мероприятий по снижению распространенности венерических заболеваний среди детей и подростков в организованных коллективах / В.В. Захаренков, И.В. Виблия, Е.А. Забродина // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2013. – № 2. – С. 39–45.
20. Захаренков В.В. Научно-практическая база программно-целевого планирования решений проблем общественного здоровья Сибирского федерального округа / В.В. Захаренков, И.В. Виблия, А.М. Олещенко // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 56–58.
21. Захаренков В.В. Научный обзор результатов исследований ФГБУ «НИИ КИПГиЗ» СО РАМН по влиянию внешнесредовых и генетических факторов на развитие профессиональных заболеваний / В.В. Захаренков, И.В. Виблия, А.М. Олещенко // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 5–2 (87). – С. 141–145.
22. Захаренков В.В. Негативные связи показателей здоровья населения с уровнем безработицы в г. Новокузнецке / В.В. Захаренков, И.В. Виблия // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – № 4. – С. 169–172.
23. Захаренков В.В. Общие положения и индивидуальные особенности информационного обеспечения программы «Здоровье и образование» / В.В. Захаренков, И.В. Виблия // Вестник Российской академии естественных наук. Западно-Сибирское отделение. – 2007. – № 9. – С. 81.
24. Захаренков В.В. Общие положения интегрированной автоматизированной системы управления охраной здоровья работающих / В.В. Захаренков, И.В. Виблия, Г.И. Чеченин // Нефть и здоровье: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 75-летию Башкирской нефти / под общей ред. академика РАМН Г.Г. Онищенко. – Уфа, 2007. – С. 62–66.
25. Захаренков В.В. О потребности в паллиативной помощи муниципального уровня в условиях областного подчинения онкологической службы (на примере г. Новокузнецка Кемеровской области) / В.В. Захаренков, И.В. Виблия, С.В. Святлова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. – № 3–2 (91). – С. 162–166.
26. Захаренков В.В. О проблеме профессиональной ориентации подрастающего поколения / В.В. Захаренков, И.В. Виблия, Н.С. Ханченков // Достижения и проблемы современной медицины: сборник статей Международной научно-практической конференции / ответственный редактор А.А. Сукиасян. – Уфа: Издательство Башкирского государственного университета, 2014. – С. 74–80.
27. Захаренков В.В. Организационная культура медицинской организации как элемент программных мероприятий по улучшению демографической политики СФО / В.В. Захаренков, М.И. Ликстанов, И.В. Виблия // Вестник Российской академии естественных наук. Западно-Сибирское отделение. – 2014. – № 16. – С. 142–148.
28. Захаренков В.В. Основные демографические проблемы и пути их решения на муниципальном уровне / В.В. Захаренков, И.В. Виблия // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2008. – № 3. – С. 60–62.
29. Захаренков В.В. Особенности развития силикотуберкулеза у рабочих предприятий черной металлургии / В.В. Захаренков, О.А. Морозова, И.В. Виблия // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 5–2 (87). – С. 82–85.
30. Захаренков В.В. Полиморфизм генов GSTT1 и GSTM1 у работников цветной металлургии, больных профессиональным флюорозом / В.В. Захаренков, Н.И. Гафаров, И.В. Виблия // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. – № 3–1 (91). – С. 62–65.
31. Захаренков В.В. Профессиональная заболеваемость, как проблема сохранения трудового потенциала Кемеровской области: пути решения / В.В. Захаренков, И.В. Виблия, А.В. Бурдейн // Проблемы медико-социальной экспертизы и реабилитации пострадавших от несчастных случаев на производстве и профзаболеваний: материалы Всероссийского методологического семинара; Лечение, медико-социальная экспертиза и реабилитация в ортопедии, нейрохирургии, ангиологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции (Новокузнецк, 16-17 сентября 2008 г.). – Кемерово: ИД «Медицина и Просвещение», 2008. – С. 50-51.
32. Захаренков В.В. Пути информационного взаимодействия учреждений здравоохранения и собственников предприятий в области охраны здоровья работающих / В.В. Захаренков, И.В. Виблия // Сибирский Консилиум. – 2007. – № 8 (63), вып. 1. – С. 4–7.
33. Захаренков В.В. Спектр влияния социальных условий на состояние здоровья населения г. Новокузнецка в 2006–2009 гг.: монография / В.В. Захаренков, И.В. Виблия. – Кемерово: Примула, 2010. – 112 с.
34. Захаренков В.В. Элементы маркетинга в здоровьесберегающей деятельности системы здравоохранения по сохранению трудового потенциала населения / В.В. Захаренков, И.В. Виблия // Материалы XII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и V Всероссийского съезда врачей-профпатологов: сборник материалов, посвященных 90-летию ФГБУ «НИИ медицины труда» РАМН / главный редактор Н.Ф. Измеров. – М., 2013. – С. 202–203.
35. Здоровье и сохранение трудового потенциала населения крупного промышленного региона: монография / В.В. Захаренков, В.Б. Колядо, А.В. Бурдейн, А.М. Олещенко, И.В. Виблия, Н.И. Панев, С.Н. Филимонов, И.П. Данилов, Ю.Ю. Дорофеев, И.Н. Брега. – Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2011. – 235 с.
36. К вопросу о продолжительности жизни больных силикозом (на примере г. Новокузнецка) / В.В. Захаренков, И.В. Виблия, О.А. Морозова, А.М. Олещенко // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2012. – № 6. – С. 31–33.
37. Медико-демографические проблемы в формировании здоровья населения Кемеровской области / А.В. Бурдейн, В.В. Захаренков, В.Б. Колядо, И.В. Виблия // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2009. – № 2. – С. 25–26.
38. Методологические проблемы диагностики профессиональных заболеваний / В.В. Захаренков, А.В. Бурдейн, В.Б. Колядо, И.В. Виблия // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2009. – № 1. – С. 43–45.
39. Миопия школьников как проблема адекватного выбора профессии. Пути решения / В.В. Захаренков,

И.В. Виблая, А.Ю. Россошанский и др. // Сибирский педагогический журнал. – 2010. – № 6. – С. 130–140.

40. Мониторинг «Образование и здоровье» в системе управления качеством образования : монография / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, А.М. Олешенко, И.Л. Левина. – Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2010. – 144 с.

41. Направление маркетинга в условиях ограниченного финансирования системы здравоохранения / И.В. Виблая, В.В. Захаренков, И.В. Колесова, М.И. Ликстанов, Е.А. Рабцун // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2011. – № 2. – С. 50–51.

42. Научное обоснование влияния социально-экономических факторов и финансирования здравоохранения на формирование здоровья населения : монография / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, С.А. Коровин, В.А. Хаптанова, А.Д. Гольменко. – Новокузнецк, 2013. – 187 с.

43. Обоснование необходимости совершенствования паллиативной помощи онкологическим больным в г. Новокузнецке / В.В. Захаренков, С.Н. Пузин, И.В. Виблая, В. Святова, О.Т. Богова, В.Н. Потапов, Д.С. Огай // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2013. – № 1. – С. 62–67.

44. Организационные аспекты региональной системы охраны здоровья трудовых ресурсов (на примере Кемеровской области) / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, А.В. Бурдейн, В.Б. Колядо // Проблемы управления здравоохранением. – 2009. – № 3. – С. 27–29.

45. Профилактика миопии в школьные годы как мероприятие по сохранению трудового потенциала населения (на примере г. Новокузнецка) / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, А.В. Бурдейн и др. // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2010. – № 3. – С. 68–70.

46. Результаты внедрения мероприятий, направленных на профилактику миопии при интенсивной зрительной нагрузке / И.В. Виблая, В.В. Захаренков, А.Ю. Россошанский и др. // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2010. – № 3. – С. 31–33.

47. Состояние заболеваемости миопией среди детей в условиях организации внедрения цветотерапии : монография / А.Ю. Россошанский, В.В. Захаренков, И.В. Виблая, В.И. Савиных. – Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2010. – 144 с.

48. Тенденции демографических процессов в промышленных городах юга Кузбасса / И.В. Виблая, В.В. Захаренков, Д.Ю. Шамаев, С.С. Анохина // Здоровье населения и экология: состояние, проблемы, пути решения : материалы XLII научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» под ред. В.В. Захаренкова. – Новокузнецк, 2007. – С. 37–41.

49. Условные потери потенциала общества по причине наркомании на примере г. Новокузнецка / И.В. Виблая и др. // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 3. – С. 11–15.

50. Эпидемиология бронхиальной астмы в детском возрасте / Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров, Т.Н. Курилова, И.В. Виблая, А.А. Ковылина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – № 4. – С. 111–114.

References

1. Viblaya I.V., Zakharenkov V.V., Tsay L.V. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2007, no. 2, pp. 44–46.

2. Viblaya I.V. *Opreделение potrebnosti v statsionarnoy meditsinskoy pomoshchi na munitsipal'nom i regional'nom urovnyakh i puti maksimal'nogo ee udovletvoreniya: dis. ...d-ra med. nauk* (Determining the need for inpatient care at the municipal and regional levels, and the ways to maximize its satisfaction: Dis. ... MD). Kemerovo, 2004. 327 p.

3. Viblaya I.V., Zakharenkov V.V., Pestereva D.V. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2012, no. 5–2 (87), pp. 78–81.

4. Viblaya I.V., Zakharenkov V.V., Berdikova E.A. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2010, no. 4, pp. 161–163.

5. Viblaya I.V. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2003, no. 9, pp. 98–101.

6. Viblaya I.V. *Formirovanie grupp zabolevaniy dlya prognozirovaniya i opredeleniya potrebnosti naseleniya v razlichnykh vidakh meditsinskoy pomoshchi: uchebnoe posobie* (Formation of the Disease Groups to Predict and Identify the Needs of the Population in Different Types of Medical Care: Training Manual). Novokuznetsk, IPK, 2003. 49 p.

7. Repin A.L., Viblaya I.V., Makogon A.S., Lebedev V.I. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2010, no. 12 (118), pp. 203–205.

8. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshchenko A.M. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2007, no. 10, pp. 12.

9. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. *Materialy Vserossiyskogo s'ezda vrachey-profpatologov* (Proceedings of the All-Russian Congress of Occupational Physicians). Novosibirsk, 2008, pp. 168–169.

10. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2007, no. 10, pp. 81.

11. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Tsay L.V. *Meditsina truda: Realizatsiya Global'nogo plana deystviy po zdorov'yu rabotayushchikh na 2008–2017 gg.: materialy Vserossiyskoy konferentsii, posvyashchennoy 85-letiyu GU NII MT RAMN, pod red. akad. RAMN N.F. Izmerova* (Occupational Medicine: Implementation of the Global Plan of Action for the Workers' Health for 2008–2017: Proceedings of the All-Russian Conference Devoted to the 85th Anniversary of Research Institute of Occupational Medicine RAMS, Ed. by Acad. RAMS N.F. Izmerov). Moscow, MGIU, 2008, pp. 110–111.

12. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Lyapin V.A. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2007, no. 3, pp. 60–62.

13. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2012, no. 2, p. 12.

14. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshchenko A.M. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2013, no. 1, pp. 6–10.

15. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Zabrodina E.A. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2013, no. 3-1 (91), pp. 16–18.

16. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Sizov E.E. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2013, no. 1, pp. 177–179.

17. Zakharenkov V.V., Likstanov M.I., Viblaya I.V. *Innovatsii v obshchestvennom zdorov'e i zdavookhraneni: ekonomika, menedzhment, pravo: materialy Mezhdunarodnogo foruma, pod obshchey redaktsiey I.O. Marinkina, M.A. Sadovogo* (Innovation in Public Health and Health: Economics, Management, Law: Proceedings of the International Forum, Ed. by I.O. Marink, M.A. Sadovy). Novosibirsk, Sib. Med. Publ. NSMU, 2012, pp. 245–250.

18. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Tsay L.V. *Sibirskiy Konsilium*, 2007, no. 4, pp. 16.

19. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Zabrodina E.A. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii*, 2013, no. 2, pp. 39–45.

20. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshchenko A.M. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2011, no. 1, pp. 56–58.

21. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshchenko A.M. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2012, no. 5–2 (87), pp. 141–145.

22. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2010, no. 4, pp. 169–172.

23. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. *Vestnik Rossiyskoy akademii estestvennykh nauk. Zapadno-Sibirskoe otdelenie*, 2007, no. 9, pp. 81.
24. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Chechenin G.I. *Neft' i zdorov'e: sbornik nauchnykh trudov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 75-letiyu Bashkirskoy nefti pod obshchey red. akademika RAMN G.G. Onishchenko* (Oil and Health: Proceedings of the All-Russian Scientific-Practical Conference Devoted to 75th Anniversary of Bashkir Oil, Ed. by Acad. RAMS G. G. Onishchenko). Ufa, 2007, pp. 62–66.
25. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Svyatova S.V. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2013, no. 3-2 (91), pp. 162–166.
26. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Khanchenkov N.S. *Dostizheniya i problemy sovremennoy meditsiny: sbornik statey Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, otvetstvennyy redaktor A. A. Sukiasyan* (Achievements and Problems of Current Medicine: Proceedings of the International Scientific-Practical Conference, Executive editor A.A. Sukiasyan). Ufa, Publishing House of Bashkir State University, 2014. pp. 74–80.
27. Zakharenkov V.V., Likstanov M.L., Viblaya I.V. *Vestnik Rossiyskoy akademii estestvennykh nauk. Zapadno-Sibirskoe otdelenie*, 2014, no. 16, pp. 142–148.
28. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2008, no. 3, pp. 60–62.
29. Zakharenkov V.V., Morozova O.A., Viblaya I.V. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2012, no. 5–2 (87), pp. 82–85.
30. Zakharenkov V.V., Gafarov N. I., Viblaya I.V. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*, 2013, no. 3–1 (91), pp. 62–65.
31. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Burdeyn A.V. *Problemy mediko-sotsial'noy ekspertizy i reabilitatsii postradavshikh ot neschastnykh sluchaev na proizvodstve i profzabolevaniy: materialy Vserossiyskogo metodologicheskogo seminar: Lechenie, mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya v ortopedii, neyrokhirurgii, angiologii: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (Novokuznetsk, 16–17 sentyabrya 2008 g.)*. (Problems of Medical and Social Examination and Rehabilitation of Injured in Production and Occupational Diseases: Proceedings of the All-Russian Methodological Seminar; Treatment, Medical and Social Examination and Rehabilitation, Orthopedics, Neurosurgery, Angiology: Proceedings of the All-Russian Scientific-Practical Conference (Novokuznetsk, 16–17 September 2008). Kemerovo, Publishing House "Medicine and Education", 2008. pp. 50–51.
32. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. *Sibirskiy Konsilium*, 2007, no. 8 (63), vyp. 1, pp. 4–7.
33. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. *Spektr vliyaniya sotsial'nykh usloviy na sostoyanie zdorov'ya naseleniya g. Novokuznetska v 2006–2009 gg.: monografiya* (The Range of Influence of Social Conditions on Health of the Population of Novokuznetsk in 2006–2009: Monograph). Kemerovo, Primrose, 2010. 112 p.
34. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. *Materialy XII Vserossiyskogo kongressa «Professiya i zdorov'e» i V Vserossiyskogo svezda vrachey-profatologov: sbornik materialov, posvyashchennykh 90-letiyu FGBU «NII meditsiny truda» RAMN, glavnyy redaktor N.F. Izmerov* (Proceedings of the XII All-Russian Congress «Occupation and Health» and the V All-Russian Congress of Occupational Physicians: Proceedings Devoted to the 90th Anniversary of Research Institute of Occupational Medicine RAMS, Ed. by N. F. Izmerov). Moscow, 2013, pp. 202–203.
35. Zakharenkov V.V., Kolyado V.B., Burdeyn A.V., Oleshchenko A.M., Viblaya I.V., Panev N.I., Filimonov S.N., Danilov I.P., Dorofeev Yu.Yu., Brega I. N. *Zdorov'e i sokhranenie trudovogo potentsiala naseleniya krupnogo promyshlennogo regiona: monografiya* (Health and Maintenance of the Labour Population Potential of a Large Industrial Region: Monograph). Novokuznetsk, LLC «Poligrafist», 2011. 235 p.
36. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Morozova O.A., Oleshchenko A. M. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2012, no. 6, pp. 31–33.
37. Burdeyn A.V., Zakharenkov V.V., Kolyado V.B., Viblaya I.V. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2009, no. 2, pp. 25–26.
38. Zakharenkov V.V., Burdeyn A.V., Kolyado V.B., Viblaya I.V. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2009, no. 1, pp. 43–45.
39. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Rossoshanskiy A.Yu. i dr. *Sibirskiy pedagogicheskiy zhurnal*, 2010, no. 6, pp. 130–140.
40. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshchenko A.M., Levina I.L. *Monitoring «Obrazovanie i zdorov'e» v sisteme upravleniya kachestvom obrazovaniya: monografiya* (Monitoring «Education and Health» in the System of Management of Education Quality: Monograph). Novokuznetsk, LLC «Poligrafist», 2010. 144 p.
41. Viblaya I.V., Zakharenkov V.V., Kolesova I.V., Likstanov M. I., Rabtsun E.A. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2011, no. 2, pp. 50–51.
42. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Korovin S.A., Khatanova V.A., Gol'menko A.D. *Nauchnoe obosnovanie vliyaniya sotsial'no-ekonomicheskikh faktorov i finansirovaniya zdorovookhraneniya na formirovaniye zdorov'ya naseleniya: monografiya* (Scientific Substantiation of the Influence of Social and Economic Factors and Health Financing on Public Health: Monograph). Novokuznetsk, 2013. 187 p.
43. Zakharenkov V.V., Puzin S.N., Viblaya I.V., Svyatova S.V., Bogova O.T., Potapov V.N., Ogay D.S. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii*, 2013, no. 1, pp. 62–67.
44. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Burdeyn A.V., Kolyado V.B. *Problemy upravleniya zdoravookhraneniem*, 2009, no. 3, pp. 27–29.
45. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Burdeyn A.V. i dr. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2010, no. 3, pp. 68–70.
46. Viblaya I.V., Zakharenkov V.V., Rossoshanskiy A. Yu. i dr. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya*, 2010, no. 3, pp. 31–33.
47. Rossoshanskiy A. Yu., Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Savinykh V.I. *Sostoyanie zabolvaemosti miopiey sredi detey v usloviyakh organizatsii vnedreniya tsvetoterapii: monografiya* (Myopia Incidence among the Children in the Conditions of Implementation of Color Therapy: Monograph). Novokuznetsk, LLC «Poligrafist», 2010. 144 p.
48. Viblaya I.V., Zakharenkov V.V., Shamaev D.Yu., Anokhina S.S. *Zdorov'e naseleniya i ekologiya: sostoyanie, problemy, puti resheniya: materialy XLII nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Gigiena, organizatsiya zdoravookhraneniya i profpatologiya», pod red. V.V. Zakharenkova* (Population Health and Ecology: State, Problems, Solution Ways: Proceedings of the XLII Scientific-Practical Conference with the International Participation «Hygiene, Health Organization and Occupational Diseases», Ed. by V.V. Zakharenkov). Novokuznetsk, 2007, pp. 37–41.
49. Viblaya I.V. i dr. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, 2006, no. 3, pp. 11–15.
50. Lyutina E.I., Manerov F.K., Kurilova T.N., Viblaya I.V., Kovylyna A.A. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2005, no. 4, pp. 111–114.

Рецензенты:

Олещенко А.М., д.м.н., руководитель отдела экологии человека, ФГБУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» СО РАМН, г. Новокузнецк;
 Михайлова Н.Н., д.б.н., профессор, руководитель лаборатории экспериментальных гигиенических исследований, ФГБУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» СО РАМН, г. Новокузнецк.

Работа поступила в редакцию 09.12.2014.

УДК 616.441:615.835

О МЕТОДАХ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Захохов Р.М., ¹Кумыков В.К., ¹Захохова Д.Р., ¹Абазова З.Х.,
¹Борукаева И.Х., ²Хацуков Б.Х., ¹Эфендиева М.К.

¹ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет
им. Х.М. Бербекова», Нальчик, e-mail: koumykov@hotmail.com;

²Базовый республиканский детский реабилитационный центр «Радуга», Нальчик

В работе приводится обзор отечественных и зарубежных работ, посвященных методам экспресс-диагностики патологии щитовидной железы. Описаны основные методики, применяемые для скрининговых обследований населения, такие как кинеметрия, фотомотография, различные модификации рефлексометрии ахиллова сухожилия на базе индукционных, ёмкостных и пьезоэлектрических датчиков, коленная рефлексометрия, скрининг-тест, основанный на исследовании увлажненности кожных покровов и т.д. Описываются физиологические явления, лежащие в основе анализируемых методов, их недостатки, а также распространенность в клинической практике. На основе проведенного анализа авторы пришли к выводу, что наиболее достоверные данные по времени проведения рефлексометрии могут быть получены методом коленной рефлексометрии, основными достоинствами которого являются неинвазивность, простота, низкая относительная погрешность измерений.

Ключевые слова: щитовидная железа, рефлексометр, фотомотограф, скрининг-тест

ON THE METHODS OF EXPRESS DIAGNOSTICS OF THYROID GLAND DISORDERS

¹Zakhokhov R.M., ¹Kumykov V.K., ¹Zakhokhova D.R., ¹Abazova Z.K.,
¹Borukaeva I.K., ²Khatsukov B.K., ¹Efendieva M.K.

¹Kabardin-Balkar state university named by K.M. Berbekov, Nalchik, e-mail: koumykov@hotmail.com;

²Basic Republican Children's Rehabilitation center «Raduga», Nalchik

The review of domestic and foreign papers, devoted to the methods of express diagnostics of thyroid gland pathology, is carried out in present work. The main techniques, used for screening examinations of the population such as a kinemometry, photomotography, various modifications of Achilles tendon reflexometry on the basis of induction, capacitor and piezoelectric sensors, a knee reflexometry, screening test, based on the skin moisture studies, etc. are described. The physiological phenomena, on which the analyzing methods are based, their shortcomings and prevalence in clinical practice are also described. On the basis of the carried-out analysis the authors came to the conclusion, that the most reliable data of reflex timing can be obtained by the method of a knee reflexometry, which main advantages are noninvasiveness, simplicity, a low relative error of measurements.

Keywords: thyroid gland, reflex meter, photomoto-graph, screening test

Одной из важных медико-социальных проблем, находящихся в поле зрения органов здравоохранения не только в России, но и во всем мире, являются йоддефицитные заболевания, так как они во многом определяют состояние здоровья населения и интеллектуальный уровень общества. В силу высокой распространенности эндемического зоба своевременное выявление больных этой категории путем проведения массовых профилактических обследований населения было признано одним из приоритетных направлений деятельности Всемирной организации здравоохранения.

Несмотря на высокий уровень достоверности гормонального анализа, позволяющего определять концентрацию тиреоидных гормонов в сыворотке крови, высокая стоимость тестов делает проблематичным их применение для решения этих задач.

Указанным обстоятельством объясняется интерес исследователей к разработке методов

экспресс-диагностики заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), позволяющих с минимальными затратами проводить скрининговые обследования широких слоев населения.

Первые попытки создания такого метода были предприняты Chaney в 1924 г. [18]. В его основу был положен синдром Вольмана [18, 27], суть которого состоит в замедлении времени рефлекторных реакций при гипотиреозе. Сущность метода, получившего название рефлексометрии, состоит в том, что при раздражении соответствующей рефлекторной зоны, например ахиллова сухожилия, возникает рефлекторная реакция, интенсивность и временные характеристики которой могут быть зарегистрированы специальными приборами – рефлексометрами.

Проведя запись во времени ахиллова рефлекса, Chaney впервые получил количественное подтверждение синдрома Вольмана. Позднее Lambert [24] внес усовершенствования в эту методику, однако

свое признание рефлексометрия получила после коренных изменений, внесенных в методику измерений Lawson (1958) [25] и Gilson [21].

По способу регистрации рефлекторного движения стопы при воздействии на ахиллово сухожилие сложились три основных направления в рефлексометрии: фотомотография, кинемометрия с использованием ёмкостных датчиков и рефлексометрия с использованием индукционных датчиков.

Фотомотография, разработанная Gilson, основана на использовании фотоэлемента, фиксирующего время рефлекторного движения стопы при ударе неврологическим молоточком по ахиллово сухожилию и передающего сигнал для записи на электрокардиограф. Указанное устройство получило название фотомотографа [20], а кривая, записанная на ленте электрокардиографа, – фотомотограммы [23, 31].

Несмотря на слабую воспроизводимость результатов и высокую относительную погрешность измерений времени ахиллова рефлекса, именно фотомотография дала первые количественные подтверждения синдрома Вольмана. В дальнейшем эта методика совершенствовалась и с ее помощью проводились обследования, которые позволили выявить ряд больных гипотиреозом.

Существенными преимуществами по сравнению с фотомотографом обладал прибор, разработанный Lawson и получивший название кинемометра [25]. Он состоял из индукционного датчика, выполненного в виде соленоида, выходные клеммы которого соединялись с входным разъёмом электрокардиографа. При движении магнита, укрепленного на пятке испытуемого, в датчике наводилась электродвижущая сила, регистрируемая электрокардиографом. Диаграмма, записанная на ленте самописца, получила название кинемотограммы. По скорости движения ленты электрокардиографа и длине рабочей части кинемотограммы рассчитывалось время ахиллова рефлекса.

В дальнейшем конструкция кинемометра, подробно описанная в [16], подвергалась изменениям и усовершенствованиям. Так, инженерами И.Ф. Брызгиной и А.Е. Грейсером был разработан рефлексометр [5–7, 19, 22], в котором датчик движения стопы представляет собой систему, состоящую из двух последовательно соединенных катушек индуктивности, объединенных единым ферритовым П-образным сердечником и соединенных с электрокардиографом. Миниатюрный магнит прикрепляется к пятке испытуемого резиновой лентой. В ходе измерений обследуемый стоит на коленях на стуле таким образом, что магнит располагается на определен-

ном расстоянии от экранированного датчика. При ударе молоточком по ахиллово сухожилию происходит рефлекторное движение стопы с закрепленным на ней магнитом, что приводит к изменению магнитного потока через датчик-соленоид. Возникающая при этом ЭДС вызывает движение пера самописца, фиксируемое на ленте электрокардиографа.

Наибольшее распространение получили рефлексометры с ёмкостным датчиком. Прототипом этого класса приборов является устройство, в котором коаксиальный электрод, укрепляемый эластичным биндажом на пятке обследуемого (подвижный электрод), приходит в движение при рефлекторном сокращении икроножной мышцы, вызванном раздражением соответствующей рефлекторной зоны [27–30]. Нижний конец электрода погружен в стеклянную трубку, заполненную соляным раствором, в котором размещены два параллельных пластинчатых электрода, подключенных к электрической батарее. Отрицательный полюс батареи соединяется с экраном подвижного электрода и заземляется. Активный подвижный электрод соединяется с входом усилителя стандартного электрокардиографа. При движении пятки, вызванном ахилловым рефлексом, подвижный электрод движется вместе с пяткой, изменяя свое положение в электрическом поле между неподвижными электродами, а возникающая при этом разность потенциалов записывается на ленту электрокардиографа.

На этом принципе основана работа отечественного рефлексометра «Ахилл 001» [10, 12], запущенного в серийное производство. Здесь в качестве устройства съема сигнала ахиллова рефлекса используется ёмкостный датчик, действие которого основано на преобразовании входной величины и изменении ёмкости конденсатора. Ёмкость конденсатора при механическом внешнем воздействии изменяется в зависимости от типа датчика путем изменения зазора между электродами и площади электродов. Усиленный сигнал подается на электрокардиограф, где и происходит его запись на бумажный носитель.

Более поздней модификацией кинемометра Лоусона является прибор, в котором в устройстве съема используется пьезоэлектрический датчик, устанавливаемый непосредственно на пяточную область и позволяющий существенно снизить влияние артефактов [1, 2]. Электрический импульс, возникающий в кинемометре при рефлекторном движении стопы, передается на электрокардиограф, который подключается к его выходу. Результат получается в виде диаграммы.

Принципиально новым решением в развитии метода рефлексометрии является использование для проведения измерений более информативной трехглавой икроножной мышцы [1, 14]. Суть метода состоит в том, что в области максимального поперечного охвата икроножной мышцы на ее поверхности с помощью прижимного элемента крепится пьезодатчик, который регистрирует рефлекторный сигнал, возникающий в икроножной мышце вследствие воздействия молоточка на ахиллово сухожилие. По времени рефлекса икроножной мышцы судят о степени нарушения функций щитовидной железы. При проведении измерений обследуемый становится коленом на стул, опираясь руками на его спинку. Удар молоточком по ахиллову сухожилию замыкает контактор цепи устройства дистанционного включения, радиоимпульс которого, поступая на приемное устройство графопостроителя, включает его. Воздействие молоточка на ахиллово сухожилие вызывает сокращение икроножной мышцы и деформацию пьезодатчика. Вследствие пьезоэлектрического эффекта в пьезодатчике возникает электрический сигнал, который, поступая через выводные контакты на вход усилителя низкой частоты и далее на устройство выключения графопостроителя, останавливает последний.

Несмотря на разнообразие модификаций приборов указанного класса, общим для них является высокая относительная погрешность измерений, которая не позволяет четко разграничить интервалы значений времени проведения ахиллова рефлекса, соответствующие нормальному и патологическому состояниям ЩЖ [12, 13]. В этой связи удачным решением можно назвать создание устройства для проведения прямых измерений времени коленного рефлекса как в норме, так и при патологии. Прибор, названный коленным рефлексометром, позволил существенно снизить инструментальную погрешность измерений [3, 4].

Коленный рефлексометр состоит из трех основных элементов: электронного секундомера, устройства дистанционного включения секундомера и устройства его дистанционного выключения. Электронный секундомер позволяет проводить измерения времени с точностью до 0,01 с. При проведении рефлексометрических измерений устройство дистанционного включения и устройство дистанционного выключения закрепляются бандажами на сухожилии под коленной чашечкой и стопе пациента соответственно. Эти устройства составляют две самостоятельно действующие системы, одна из которых при воздействии на сухожилие молоточком включает электронный секундомер, а вторая при рефлекторном движении стопы вверх его выключает. При этом секундомер фиксирует время сухожильного рефлекса. По времени рефлекса судят о состоянии щитовидной железы.

После калибровки прибора на лицах с установленным диагнозом патологии щитовидной железы были установлены временные интервалы, соответствующие норме, а также гипо- и гипертиреозу. Пройдя клинические испытания, прибор стал активно применяться для скрининговых обследований больших групп населения [8, 15]. Достоинствами метода являются неинвазивность, простота, возможность проведения прямых измерений длительности рефлекса с точностью до 0,01 секунды.

И последний метод, о котором следует упомянуть и который не связан с рефлексометрией, основан на оценке степени увлажненности ф кожного покрова обследуемого [15]. Очевидно, что при гиперфункции щитовидной железы, когда скорость протекания обменных процессов в организме резко возрастает, значение ф будет возрастать, а при гипофункции – соответственно снижаться. Для определения функционального состояния щитовидной железы используется экспериментальная зависимость показателя ф от клинически подтвержденной степени заболевания.

Само устройство представляет собой герметический колпачок со встроенным датчиком влажности, позволяющим проводить измерения ф непосредственно над поверхностью кожи без прямого контакта.

Работа поддержана по госзаданию Министрства образования и науки РФ. Название проекта: «Разработка нового метода диагностики нарушений функции щитовидной железы» (по. 2014/54, код проекта 2405).

Список литературы

1. Абазова З.Х. Новый метод регистрации времени проведения ахиллова рефлекса при экспресс-диагностике патологии щитовидной железы / З.Х. Абазова, А.Х. Байсиев, Р.М. Захохов, В.К. Кумыков, М.К. Эфендиева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2006. – № 1. – С. 73–81.
2. Абазова З.Х. Диагностика нарушений функции щитовидной железы с помощью рефлексометра с пьезоэлектрическим датчиком / З.Х. Абазова, А.Х.-М. Байсиев, Р.М. Захохов, В.К. Кумыков, Т.Х. Шортанова, М.К. Эфендиева // Вестник новых медицинских технологий. – 2004. – № 3. – С. 97.
3. Абазова З.Х. Прямой метод измерения времени проведения коленного рефлекса при тиреоидных патологиях / З.Х. Абазова, А.Х.-М. Байсиев, В.К. Кумыков, М.К. Эфендиева // Медицинская техника. – 2006. – № 3. – С. 10–12.
4. Байсиев А.Х.-М., Абазова З.Х., Кумыков В.К. Устройство для диагностики нарушений функций щитовидной железы // Патент на изобретение RU 2308223 22.07.2005.
5. Гайдина Г.А., Алексеева Р.М., Бобровская Т.А. Измерение длительности ахиллова рефлекса при эутиреоидном зобе у детей // Проблемы эндокринологии. – 1987. – Т. 33. – № 3. – С. 6–9.
6. Гайдина Г.А., Матвеева Л.С., Лазарева С.П. Рефлексометрия как дополнительный метод изучения гипотиреоза // Проблемы эндокринологии. – 1982. – Т. 28. – № 1. – С. 34–38.
7. Грейсер А.Е., Блок Л.П. Измерение времени ахиллова рефлекса // Клиническая медицина. – 1969. – Т. 47. – № 3. – С. 72–78.
8. Захохов Р.М. Скрининговые обследования студенческой молодежи с использованием методов экспресс-диагностики нарушений функции щитовидной железы / Р.М. Захохов, З.Х. Абазова, В.К. Кумыков, А.Х.-М. Байсиев // Хирургическая практика. – 2012. – № 1. – С. 15–18.
9. Захохов Р.М., Кумыков В.К. Электрографические исследования функции щитовидной железы // International Journal of Immunorehabilitation. – 1998. – № 8. – С. 150.
10. Зельцер М.Е., Базарбекова Р.Б., Курманова А.К. Измерение длительности ахиллова рефлекса у детей в оча-

ге зобной эндемии // Проблемы эндокринологии. – Т. 38. – 1992. – № 4. – С. 27–28.

11. Ошхунув М.М. Об оценке систематических ошибок при проведении рефлексометрических обследований / М.М. Ошхунув, З.Х. Абазова, Б.Х. Хацуков // Известия Кабардино-Балкарского научного центра РАН. – 2013. – № 1. – С. 197–200.

12. Лобастов А.Ю., Дистергова О.В., Кирейкова Н.В. Рефлексография как скрининговый метод выявления субклинического гипотиреоза у больных хроническим паратиротом и болезнью Шегрена // Актуальные вопросы внутренней патологии. – Омск, 2000. – С. 73–75.

13. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. – М.: Медицина, 1983. – 288 с.

14. Хацуков Б.Х., Абазова З.Х., Кумыков В.К. Базовый Республиканский детский реабилитационный центр // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2000. – № 2. – С. 34.

15. Abazova Z.Kh., Baisiev A.Kh.M., Koumykov V.K., Efendieva M.K. Direct Method for Measuring Reflex Time of Knee Jerk in Patients with Thyroid Pathologies // Biomedical Engineering. – 2006. – Vol. 40. – № 3. – С. 117.

16. Abraham, A.S., Atkinson, M., Roscoe, B. Value of Ankle-Jerk Timing in the Assessment of Thyroid Function // Brit. Med. J. – 1966. – Vol. 3. – P. 830.

17. Burkholder D.B., Klaas J.P., Kumar N., Boes C.J. The Origin of Woltman's Sign of Myxoedema // J. Clin. Neurosci. – 2013. – № 13. – P. 40.

18. Chaney, W.C. Tendon Reflexes in Myxoedema: a Valuable Aid in Diagnosis // J. Amer. Med. Ass. – 1924. – Vol. 82. – P. 2013.

19. Deguchi T., Arimura K. Sensory Function Test and Achilles Tendon Reflex for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathies // Nihon Rinsho. – 2005. – Vol. 63. – № 6. – P. 588.

20. Fogel R.L., Epshtein, J.A., Stopak, J.H., Kupperman, H.S. Achilles Tendon Reflex (Photomotogram) as a Measure of Thyroid Function. N.Y.St // J. Med. – 1962. – Vol. 62. – P. 1159.

21. Gilson W.E. Achilles Reflex Recording with a Simple Photomograph. New Engl // J. Med. – 1959. – Vol. 260. – P. 1027.

22. Khodorovski G.I., Chuke, P.O. Achilles Reflex Time in Euthyroid Non-Goitrous Zambian Africans // Med. J. Zambia. – 1977. – Vol. 11. – № 3. – P. 83.

23. Khurana A.K., Sinha, R.S., Ghorai, B.K., Bihari, N. Ankle Reflex Photomotogram in Thyroid Dysfunctions // J Assoc Physicians India. – 1990. – Vol. 38. – № 3. – P. 201.

24. Lambert E.N. [et al.]. A Study of Ankle Jerk in Myxoedema // J. Clin. Endocr. – 1951. – Vol. 11. – P. 1186.

25. Lawson J.D. The Free Achilles Reflex in Hypothyroidism and Hyperthyroidism // New Engl. J. Med. – 1958. – Vol. 259. – P. 761.

26. Marinella M.A. Recognizing Clinical Patterns: Clues to a Timely Diagnosis // Philadelphia: Hanley and Belfus. – 2002. – P. 85.

27. Molcho J., Rechef A. Electronic Measurement of Achilles Tendon Reflex // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1999. – Vol. 51. – № 4. – P. 429.

28. Oravec, V., Oravcova, K., Hnilica, P., Mocikova, J., Bakosova, E., Sykora, M. Reflexometry of the Achilles Tendon and the Functional State of the Thyroid Gland in Schoolchildren with Emphasis on the Determination of the Achilles Tendon Reflex Intervals // Cesk. Pediatr. – 1986. – Vol. 41. – № 8. – P. 459.

29. Robson, A.M., Hall, R., Smart, G.A. A Critical Evaluation of the Tendon Reflex Measurement as an Index of Thyroid Function. Postgrad // Med. J. – 1965. – Vol. 41. – P. 518.

30. Tuck, D.L. Improved Measurement of Achilles Tendon Reflex. Med. Biol. Eng. – 1974. – Vol. 12. – № 2. – P. 170.

31. Young, J.A. The Achilles Tendon Reflex in Thyroid Disease // Scot. Med. J. – 1964. – Vol. 9. – P. 34.

References

1. Abazova Z.Kh. Novyj metod registratsii vremeni provedeniya ahillova refleksa pri ekspress-diagnosticske patologii shhitovidnoj zhelezy / Z.Kh. Abazova, A.Kh. Bajsiev, R.M. Zakhokhov, V.K. Kумыков, M.K. Efendieva // Izvestija vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. 2006. no. 1. pp. 73–81.

2. Abazova Z.Kh. Diagnostika narushenij funktsii shhitovidnoj zhelezy s pomosh'ju refleksometra s p'ezoelektricheskim datchikom / Z.Kh. Abazova, A.Kh-M. Bajsiev, R.M. Zakhokhov, V.K. Kумыков, T.Kh. Shortanova, M.K. Efendieva // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2004. no. 3. pp. 97.

3. Abazova Z.Kh. Prjamoj metod izmereniya vremeni provedeniya kolennogo refleksa pri tireoidnykh patologijah / Z.Kh. Abazova, A.Kh-M. Bajsiev, V.K. Kумыков, M.K. Efendieva // Meditsinskaja tekhnika. 2006. no. 3. pp. 10–12.

4. Bajsiev A.Kh-M., Abazova Z.Kh., Kумыков V.K. Ustrojstvo dlja diagnostiki narushenij funktsii shhitovidnoj zhelezy // Patent na izobretenie RUS 2308223 22.07.2005.

5. Gajdina G.A., Alekseeva R.M., Bobrovskaja T.A. Izmerenie dlitel'nosti ahillova refleksa pri eutireoidnom zobe u detej // Problemy endokrinologii. 1987. T. 33. no. 3. pp. 6–9.

6. Gajdina G.A., Matveeva L.S., Lazareva S.P. Refleksometrija kak dopolnitel'nyj metod izuchenija gipotireoza // Problemy endokrinologii. 1982. T. 28. no. 1. pp. 34–38.

7. Grejser A.E., Blok L.P. Izmerenie vremeni ahillova refleksa // Klinicheskaja medicina. 1969. T. 47. no. 3. pp. 72–78.

8. Zakhohov R.M. Skringingovye obsledovanija studentcheskoj molodezhi s ispol'zovaniem metodov ekspress-diagnosticski narushenij funktsii shhitovidnoj zhelezy/R.M. Zakhohov, Z.Kh. Abazova, V.K. Kумыков, A.Kh-M. Bajsiev // Hirurgicheskaja praktika. 2012. no. 1. pp. 15–18.

9. Zakhokhov R.M., Kумыков V.K. Elektrograficheskie issledovanija funktsii shhitovidnoj zhelezy // International Journal of Immunorehabilitation. 1998. no. 8. pp. 150.

10. Zel'tser M.E., Bazarbekova R.B., Kurmanova A.K. Izmerenie dlitel'nosti ahillova refleksa u detej v ochage zobnoj endemii // Problemy endokrinologii. T. 38. 1992. no. 4. pp. 27–28.

11. Oshkhunov M.M. Ob ocenke sistematicheskikh oshibok pri provedenii refleksometricheskikh obsledovanij / M.M. Oshkhunov, Z.Kh. Abazova, B.Kh. Khatsukov // Izvestija Kabardino-Balkarskogo nauchnogo tsentra RAN. 2013. no. 1. pp. 197–200.

12. Lobastov A.Ju., Distergova O.V., Kirejkova N.V. Refleksografija kak skringingovij metod vyjavlenija subklinicheskogo gipotireoza u bol'nyh hronicheskim paratitom i bolezn'ju Shegrena // Aktual'nye voprosy vnutrennej patologii. Omsk, 2000. pp. 73–75.

13. Starkova N.T. Klinicheskaja endokrinologija. M.: Meditsina, 1983, 288 p.

14. Khatsukov B.Kh., Abazova Z.Kh., Kумыков V.K. Bazovyj Respublikanskij detskij rehabilitatsionnyj centr // Problemy sotsial'noj gigieny, zdoravookhraneniya i istorii meditsiny. 2000. no. 2. pp. 34.

15. Abazova Z.Kh. Baisiev A.Kh.M., Koumykov V.K., Efendieva M.K. Direct Method for Measuring Reflex Time of Knee Jerk in Patients with Thyroid Pathologies // Biomedical Engineering. 2006. Vol. 40. no. 3. pp. 117.

16. Abraham, A.S., Atkinson, M., Roscoe, B. Value of Ankle-Jerk Timing in the Assessment of Thyroid Function // Brit. Med. J. 1966. Vol. 3. pp. 830.

17. Burkholder D.B., Klaas J.P., Kumar N., Boes C.J. The Origin of Woltman's Sign of Myxoedema // J. Clin. Neurosci. 2013. no. 13. pp. 40.

18. Chaney, W.C. Tendon Reflexes in Myxoedema: a Valuable Aid in Diagnosis // J. Amer. Med. Ass. 1924. Vol. 82. pp. 2013.

19. Deguchi T., Arimura K. Sensory Function Test and Achilles Tendon Reflex for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathies // Nihon Rinsho. 2005. Vol. 63. no. 6. pp. 588.

20. Fogel R.L., Epshtein, J.A., Stopak, J.H., Kupperman, H.S. Achilles Tendon Reflex (Photomotogram) as a Measure of Thyroid Function. N.Y.St // J. Med. 1962. Vol. 62. pp. 1159.

21. Gilson W.E. Achilles Reflex Recording with a Simple Photomograph. New Engl // J. Med. 1959. Vol. 260. pp. 1027.

22. Khodorovski G.I., Chuke, P.O. Achilles Reflex Time in Euthyroid Non-Goitrous Zambian Africans // Med. J. Zambia. – 1977. Vol. 11. no. 3. pp. 83.

23. Khurana A.K., Sinha, R.S., Ghorai, B.K., Bihari, N. Ankle Reflex Photomotogram in Thyroid Dysfunctions // J Assoc Physicians India. 1990. Vol. 38. no. 3. pp. 201.

24. Lambert E.N. [et al.]. A Study of Ankle Jerk in Myxoedema // J. Clin. Endocr. 1951. Vol. 11. pp. 1186.

25. Lawson J.D. The Free Achilles Reflex in Hypothyroidism and Hyperthyroidism // New Engl. J. Med. 1958. Vol. 259. pp. 761.

26. Marinella M.A. Recognizing Clinical Patterns: Clues to a Timely Diagnosis // Philadelphia: Hanley and Belfus. 2002. pp. 85.

27. Molcho J., Rechef A. Electronic Measurement of Achilles Tendon Reflex // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1999. Vol. 51. no. 4. pp. 429.

28. Oravec, V., Oravcova, K., Hnilica, P., Mocikova, J., Bakosova, E., Sykora, M. Reflexometry of the Achilles Tendon and the Functional State of the Thyroid Gland in Schoolchildren with Emphasis on the Determination of the Achilles Tendon Reflex Intervals // Cesk. Pediatr. 1986. Vol. 41. no. 8. pp. 459.

29. Robson, A.M., Hall, R., Smart, G.A. A Critical Evaluation of the Tendon Reflex Measurement as an Index of Thyroid Function. Postgrad // Med. J. 1965. Vol. 41. pp. 518.

30. Tuck, D.L. Improved Measurement of Achilles Tendon Reflex. Med. Biol. Eng. 1974. Vol. 12. no. 2. pp. 170.

31. Young, J.A. The Achilles Tendon Reflex in Thyroid Disease // Scot. Med. J. 1964. Vol. 9. pp. 34.

Рецензенты:

Инарокова А.М., д.м.н., профессор, научный руководитель РГРЦ, г. Нальчик;

Мизиев И.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и эндоскопической хирургии КБГУ, г. Нальчик.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.

УДК 613.6+66-01/-099

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПРОФЕССИЙ

Михайлова Л.А.

*ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск, e-mail: krasphysiol@mail.ru*

На основе анализа отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению особенностей трудовой деятельности лиц опасных профессий, систематизированы факторы, влияющие на состояние здоровья спасателей МЧС и спасателей-пожарных. Показано, что реализация профессиональной деятельности этих категорий лиц сопровождается активацией неспецифических механизмов адаптации к условиям труда, которые могут сопровождаться дисфункциональными изменениями. При увеличении профессионального стажа возрастает вероятность заболеваний органов пищеварения, дыхания, кровообращения, костно-мышечной системы и соединительной ткани. Обсуждается роль психологической составляющей и возможные профессиональные и социальные риски. Подчеркивается важность комплексного социально-психологического и медицинского подхода при организации медико-психологического сопровождения и реабилитации в системе МЧС и МВД.

Ключевые слова: спасатели, пожарные, условия труда, состояние здоровья, экстремальные условия, профессиональные и социальные риски, посттравматические стрессовые расстройства

HYGIENIC AND PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ACTIVITY OF EXPERTS OF EXTREME PROFESSIONS

Mikhaylova L.A.

*SEI VPO «Krasnoyarsk state medical university of the prof. V.F. Voyno-Yasenetsky»
Ministry of Health the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: krasphysiol@mail.ru*

On the basis of the analysis of the domestic and foreign literature devoted to studying of features of work of persons of dangerous professions the factors influencing a state of health of rescuers of the Ministry of Emergency Situations and rescuers-firefighters are systematized. It is shown that realization of professional activity of these categories of persons is followed by activation of nonspecific mechanisms of adaptation to working conditions which can be followed by dysfunctional changes. At increase in a professional experience the probability of diseases of the digestive system, breath, blood circulation, bone and muscular system and connecting fabric increases. The role of a psychological component both possible professional and social risks is discussed. Importance of integrated social and psychological and medical approach at the organization of medico-psychological maintenance and rehabilitation of the employees working in emergency situations and elimination of their consequences is emphasized.

Keywords: rescuers, firefighters, working conditions, state of health, extreme conditions, professional and social risks, post-traumatic stressful frustration

Повышенное внимание правительства РФ и ведомств к проблеме мониторинга функционального состояния здорового человека в условиях психической и физической активности обусловлено значимостью человеческого фактора в достижении результата целенаправленной поведенческой деятельности, в том числе трудовой деятельности, направленной на успешное выполнение профессиональных обязанностей.

Термин «экстремальность» в профессиональной лексике используется с точки зрения санитарно-гигиенических нормативов, т.к. предполагает такой набор или уровень воздействия факторов в пределах рабочей зоны, которые могут вызвать острые отравления, травмы, профессиональные заболевания, инвалидизацию, гибель человека или возникают для лиц отдельных профессий при ликвидации аварийных (нестандартных) ситуаций [2, 12, 24]. К числу экстремальных профессий, как правило, относят:

космонавтов, спасателей, пожарных, летчиков, водолазов, сотрудников спецподразделений силовых структур и другие профессии или должности.

Реализация государственных и федеральных целевых (ведомственных) программ, таких как «Защита населения и территорий от чрезвычайных ситуаций, обеспечение пожарной безопасности и безопасности людей на водных объектах», «Снижение рисков и смягчение последствий чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера в Российской Федерации до 2015 года», «Пожарная безопасность в Российской Федерации на период до 2017 года» и др. предъявляет высокие требования к состоянию здоровья сотрудников МЧС и силовых ведомств.

При оценке условий и характера труда спасателей было установлено, что их профессиональная деятельность протекает в двух основных режимах: режиме повышенной готовности и ожидания и режиме

ликвидации последствий ЧС. Режим и продолжительность работы спасателей могут быть изменены в зависимости от характера и особенностей проведения работ по ликвидации ЧС с учетом санитарно-эпидемиологических требований и медицинских рекомендаций. В соответствии с руководством Р 2.2.755–99 итоговый класс тяжести и напряженности труда спасателей в режиме ликвидации последствий ЧС по наиболее значимым факторам производственного процесса классифицируется как вредный (тяжелый) труд 2-й степени (3.2 класс условий труда) и напряженный опасный (экстремальный) труд, соответствующий 3 степени 3 класса или 4 классу (3.3. – 4). При ликвидации последствий ЧС энерготраты возрастают до 5000–8400 ккал в сутки и более, поскольку при этом возникают дополнительные физические нагрузки, изменения положения тела при работе, перемещение в пространстве. В режиме ликвидации последствий ЧС высока не только тяжесть трудового процесса, физическая динамическая нагрузка, но и напряженность труда спасателей: возрастают интеллектуальные, сенсорные и эмоциональные нагрузки, может меняться режим работы. Гигиеническая оценка тяжести и напряженности по наиболее значимым факторам оперативно-служебной деятельности спасателей показала, что основным дестабилизирующим фактором, как в режиме повышенной готовности (ожидания), так и в режиме ликвидации последствий ЧС, является напряженность труда [2, 19, 20].

Условия выполнения профессиональных обязанностей различны: высокие перепады температур, сильная концентрация дыма, ограниченная видимость и пр. Согласно данным литературы при пожаротушении и ликвидации его последствий организм спасателя подвергается токсическому воздействию смеси частиц, угарного газа, полициклических ароматических углеводородов, что приводит к острым легочным дисфункциям [32, 33, 37], изменению сердечного ритма, сосудистого тонуса [36, 48], агрегатного состояния крови [35], обезвоживанию организма [38, 39] и служит риском для сердечно-сосудистых заболеваний [33]. Имеются сведения о том, что только по прошествии двух часов после пожаротушения у спасателей восстанавливался исходный уровень показателей систолического давления, сердечного ритма и температуры тела [36, 39]. Всё это сопровождается постоянной угрозой жизни и здоровью (возможны обрушения горящих конструкций, взрывы паров и газов, отравление ядовитыми веществами, выделяющимися в ре-

зультате горения), отрицательными эмоциональными воздействиями (вынос раненых и обожженных людей и т.д.). К этому добавляются трудности, обусловленные необходимостью проведения работ в ограниченном пространстве (в тоннелях, подземных галереях, газопроводных и кабельных коммуникациях), что затрудняет действия, нарушает привычные способы продвижения, рабочие позы (продвижение ползком, работа лежа). Зачастую это сопровождается у пожарных-спасателей скелетно-мышечными дисфункциями и приводит к снижению выносливости [9, 26, 31, 40, 42, 44].

Необходимо отметить, что в условиях ЧС спасатели МЧС должны поддерживать концентрацию внимания, чтобы следить за изменением обстановки на объекте, держать в поле зрения состояние многочисленных конструкций, технологических агрегатов и установок. Высокая ответственность каждого спасателя при относительной самостоятельности действий и решений по спасению жизни людей и оборудования, наличие неожиданных и внезапно возникающих препятствий усложняют выполнение профессиональных обязанностей сотрудников МЧС, испытывающих постоянные перегрузки [10].

Поскольку профессиональная деятельность сотрудников МЧС России связана с необходимостью постоянной готовности к реагированию на ЧС, к их организму предъявляются повышенные требования, связанные с широким диапазоном резервных возможностей, обеспечивающих процессы срочной адаптации к конкретным условиям.

Как известно, любые стрессовые (непривычные по силе) воздействия запускают в организме систему неспецифических реакций (стресс-реализующих), которые направлены на приспособление организма к конкретным условиям существования [1].

Согласно данным литературы у трети лиц, чья профессиональная деятельность связана с высоким риском, могут наблюдаться неспецифические отклонения, сопровождающиеся временным умеренным снижением функциональных резервов организма, состоянием нервно-психического напряжения и в целом напряжением механизмов адаптации [3, 5, 8, 17, 18]. Кроме этого, выявлены гендерные отличия в психофизиологических реакциях организма на стресс. Так, исследования, проведенные Sinden K., показали, что спасатели-пожарные женского пола в большей степени, чем мужчины, подвержены повышенному риску как физических, так и психологических травм, что необходимо учитывать при проведении профессиональных работ [49].

Высокую частоту встречаемости депрессивного состояния и посттравматических психических расстройств отмечают также у ликвидаторов последствий крушения Нью-Йоркского торгового центра [34].

По мнению ряда авторов, у лиц, чья профессиональная деятельность связана с действием постоянных или чрезмерных стрессорных факторов, довольно высок риск развития состояний, определяющихся как «непатологические невротические проявления» или «непсихотические расстройства психогенной природы» [7, 12, 22, 25, 45]. Именно поэтому при подготовке пожарных спасателей сейчас стали уделять большое внимание формированию и развитию адаптивных способностей организма и психофизической подготовке [6, 12, 22, 28, 29, 43, 48, 50]. Для этого разрабатываются индивидуально ориентированные программы физической подготовки, включающие физические нагрузки как аэробного, так и анаэробного фитнеса [28, 50] и позволяющие формировать профессиональных специалистов [4, 11, 13, 15, 23].

Если при однократном воздействии стрессового фактора ответные реакции организма направлены на реализацию резервных возможностей и обеспечивают приспособление организма, то при многократном и разнообразном (по модальности) внешнем воздействии происходит истощение функциональных резервов организма вплоть до морфологических изменений и возникновения соматической патологии.

В структуре накопленной заболеваемости у спасателей преобладают болезни пяти классов по МКБ-10 (болезни органов пищеварения; органов дыхания; костно-мышечной системы и соединительной ткани; системы кровообращения) [22, 27, 32, 42]. Согласно данным ряда авторов, уже к концу первого года работы у 14,9% спасателей возникают проблемы с функцией внешнего дыхания, состоянием скелетно-мышечной системы, а также психологические проблемы. Необходимо отметить, что характер и тяжесть ведущей патологии у спасателей и пожарных определяется интенсивностью профессиональной деятельности и достигает максимальных значений при стаже работы от 2-х и более 6 лет, что обусловлено нарушением адаптационных механизмов в эти периоды. Согласно многолетним наблюдениям за спасателями, участвующими в ликвидации последствий крушения Нью-Йоркского Торгового Центра, у 82% пожарных и 72% рабочих спасателей в течение 5-летнего срока наблюдения после проведения как спасательных работ, так и ликвидации последствий ЧС была отмечена тенден-

ция снижения работы дыхательных мышц и, как следствие, функции легких [30]. Кроме этого, высокая частота сердечных сокращений, гипертензия, гиперлипидемия, ожирение служат риском для сердечно-сосудистых заболеваний и диктуют необходимость проведения первичной профилактики, которая должна являться неотъемлемой составляющей профессиональной деятельности специалистов пожарной службы [32].

В качестве возможных социальных рисков и медико-психологических последствий чаще [14, 24, 46, 47] всего упоминаются следующие:

– учащение и усложнение клинических проявлений посттравматических стрессовых расстройств;

– увеличение числа случаев хронической алкогольной интоксикации;

– злоупотребление наркотиками;

– возникновение семейных конфликтов;

– заболевания психогенной природы, полученные при исполнении служебных обязанностей;

– нарастание числа случаев неадекватных агрессивных реакций и суицидального поведения.

В перечень основных функций МЧС России входит осуществление комплекса профилактических, лечебных, санаторно-курортных, оздоровительных и реабилитационных мероприятий, направленных на охрану и укрепление здоровья военнослужащих войск гражданской обороны, сотрудников Государственной противопожарной службы и спасателей, а также законодательно приравненных к ним в праве на охрану здоровья и медицинскую помощь категориям граждан. Приведенные статистические данные показывают необходимость разработки эффективных мероприятий по медико-психологической реабилитации препятствующих социальному функционированию ухудшающих «качество жизни» пациентов [24, 46].

Несмотря на наличие в МЧС России системы медицинского обеспечения, включающей в себя медицинский отбор, освидетельствование, динамическое наблюдение, комплекс санитарно-гигиенических, противоэпидемических и лечебно-профилактических мероприятий по сохранению здоровья сотрудников, отмечается устойчивая тенденция к снижению профессионального долголетия, расширение и омоложение нозологических форм болезней, устойчивое снижение психофизиологических резервов организма у специалистов МЧС России [21, 41].

Понимание комплексного социально-психологического и медицинского подхода к отбору профессиональных спасателей

и поддержанию стабильного здоровья этой группы лиц требует внимательного анализа и отношения к этому вопросу. Результаты исследований, проведенных М.М. Орловой, показали необходимость изучения состояния здоровья лиц экстремальных профессий в контексте социальных взаимодействий. Было показано, что экстремальные профессии создают для личности парадоксальную ситуацию, предъявляя повышенные требования к физическим возможностям и одновременно повышенный риск для здоровья, включая витальную угрозу. При этом специфичность объективных составляющих приводит к необходимости осознания себя с точки зрения физического здоровья представителями экстремальных профессий [16].

Таким образом, анализ данных современной литературы, освещающей условия, характер труда и функциональное состояние здоровья лиц экстремальных профессий, позволяет заключить, что медико-психологическое сопровождение и реабилитация в системе МЧС и МВД должны строиться на постулате первичности психологических факторов в сохранении здоровья, их ведущей роли в развитии психосоматической патологии и возможности восстановления здоровья преимущественно через воздействие на психофизиологическое состояние человека.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А. Функциональные резервы организма и теория адаптации / Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева // Вестник Восст. Мед. – 2004. – № 3. – С. 4–10.
2. Алексанин С.С. Совершенствование системы медицинских обследований спасателей и пожарных МЧС / С.С. Алексанин, О.М. Астафьев, М.В. Санников // Медицина катастроф. – 2010. – № 3. – С. 8–11.
3. Белевитин А.Б. Современные взгляды на медицинскую реабилитацию лиц опасных профессий / А.Б. Белевитин, А.Д. Фесюн, А.А. Божченко и др. // Медицина катастроф. – 2011. – № 2. – С. 14–17.
4. Биккинина Г.М. Образовательные программы по коррекции факторов риска развития заболеваний у сотрудников правоохранительных органов / Г.М. Биккинина, Э.Р. Исхаков, Л.Р. Мингазова // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2009. – Т. 2. – № 4–1. – С. 66–69.
5. Бодурова Д.Ф. Исследование адаптивных способностей пожарных-спасателей в условиях чрезвычайных ситуаций // Наука и бизнес: пути развития. – 2012. – № 6(12). – С. 14–20.
6. Востриков А.А. Психофизическая подготовленность спасателей службы экстренного реагирования и туристско-спортивных, занимающихся поисково-спасательными работами // Теория и практика физической культуры. – 2013. – № 6. – С. 39.
7. Гандер Д.В. Психология опасных профессий как отрасль психологической науки // Психология обучения. – 2012. – № 3. – С. 105–111.
8. Голоков В.А. О состоянии здоровья сотрудников органов внутренних дел, выполнявших служебные задачи в особых условиях Северо-Кавказского региона / В.А. Голоков, Т.Я. Николаева, С.А. Сергеев и др. // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 29–30.
9. Домрачев А.А. Особенности функционального состояния личного состава пожарных частей в условиях боевых дежурств суточной продолжительности / А.А. Домрачев, Л.А. Михайлова // Сб. науч. тр. VI Всерос. симп. «Боевой стресс: механизмы стресса в экстремальных условиях деятельности». – М., 2007. – С. 105–106.
10. Зозуля О.В. Социально-психологические особенности взаимодействия спасателей МЧС России // Вестник Ижевского государственного технического университета. – 2013. – № 2 (58). – С. 178–180.
11. Калашник Н.Я. Структура готовности персонала оперативно-спасательной службы гражданской защиты к выполнению профессиональных заданий в условиях значительных физических нагрузок // Наука в центральной России. – 2013. – № 12S. – С. 44–47.
12. Капля А.Н. Профессиональная деятельность спасателей по радиационной и химической защите как психологическая проблема / А.Н. Капля, А.Г. Снисаренко // Чрезвычайные ситуации: промышленная и экологическая безопасность. – 2013. – № 1–2 (13–14). – С. 14–23.
13. Манаенков А.М. Профессиональная подготовка спасателей / А.М. Манаенков, Кудинова Л.Н. // Глобальный научный потенциал. – 2012. – № 19. – С. 214–216.
14. Молчанова Л.Н. Жизнестойкость как детерминанта состояния психического выгорания у спасателей МЧС / Л.Н. Молчанова, А.И. Редькин // Перспективы науки и образования. – 2014. – № 1(7). – С. 216–223.
15. Мысив В.М. Сформированность содержания физической подготовки будущих спасателей и перспективные направления его оптимизации // Физическое воспитание студентов. – 2011. – № 1. – С. 99–101.
16. Орлова М.М. Взаимозависимость идентичности и отношения к здоровью у представителей экстремальных профессий // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10–14. – С. 3206–3210.
17. Преображенский В.Н. Возможность ранней диагностики адаптационных нарушений у лиц опасных профессий / В.Н. Преображенский, Т.В. Беганова, Г.Е. Филиппова // Развитие санаторно-курортной помощи, восстановительного лечения и медицинской реабилитации: Всероссийский форум. – М., 2010. – С. 503–504.
18. Пронина Г.А. Оценка изменений личностных характеристик и качества жизни, ассоциированных с метаболическим синдромом, у спасателей МЧС России / Г.А. Пронина, Е.Д. Пятыйбрат, С.С. Бацков и др. // Вестник психотерапии. – 2013. – № 48 (53). – С. 52–56.
19. Пухняк Д.В. Параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма у опытных спасателей с высоким уровнем стрессоустойчивости / Д.В. Пухняк, А.Н. Мингалев, П.П. Пагахов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11–1. – С. 111–113.
20. Санников М.В. Характеристика состояния здоровья спасателей и специалистов государственной противопожарной службы МЧС России / М.В. Санников, А.А. Андреев // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2007. – № 1. – С. 19–26.
21. Сенишина В.М. Психологический анализ структуры стрессоустойчивости спасателей // Психология и право. – 2013. – № 3. – С. 121–131.
22. Тихомирова Н.Н. Комплексный подход к организации системы сохранения и восстановления профессионального здоровья лиц опасных профессий / Н.Н. Тихомирова, С.Б. Артифесков // Медицинский альманах. – 2013. – № 2 (26). – С. 130–133.
23. Тыщенко Е.Г. Специальная физическая тренировка спасателей поисковых подразделений МЧС Российской Федерации к действиям в условиях повышенных температур / Е.Г. Тыщенко, А.А. Бобрищев // Проблемы управления рисками в техносфере. – 2013. – № 1(25). – С. 138–144.
24. Фисун А.Я. Приоритетные задачи медицинской службы Вооруженных Сил РФ по реализации Федеральной

- целевой программы реабилитации инвалидов вследствие боевых действий и военной травмы и их исполнение / А.Я. Фисун, А.М. Щегольков, В.Е. Юдин // Актуальные проблемы медицинской реабилитации: сб. науч. трудов. – М., 2008. – С. 37–38.
25. Шевченко Т.И. Сравнительное исследование нервно-психической устойчивости у пожарных, горноспасателей и курсантов пожарно-спасательного колледжа / Т.И. Шевченко, Н.В. Макарова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – № 1. – С. 74–77.
26. Шмонина Н.И. Влияние экстремальных перегрузок на деятельность сотрудников МЧС / Н.И. Шмонина, М.В. Трофимова // Проблемы социально-экономического развития Сибири. – 2011. – № 3. – С. 115–117.
27. Шогенов А.Г. Особенности профессиональной деятельности сотрудников органов внутренних дел и основные сердечно-сосудистые заболевания / А.Г. Шогенов, А.А. Эльгаров // Профилактическая медицина. – 2010. – Т. 13. – № 2. – С. 9–14.
28. Abel M.G. Evaluation of circuit-training intensity for firefighters / M.G. Abel, A.J. Mortara, R.W. Pettitt // J. Strength. Cond. Res. – 2011. – Oct; № 25(10). – P. 2895–2901.
29. Adams J. Measurement of functional capacity requirements to aid in development of an occupation-specific rehabilitation training program to help firefighters with cardiac disease safely return to work / J. Adams, Roberts Simms K., D. Cheng et al. // Am. J. Cardiol. – 2009. – Mar 15. – № 103(6). – P. 762–5.
30. Aldrich Ye.F. Longitudinal pulmonary function in newly hired, non-World Trade Center-exposed fire department City of New York firefighters: the first 5 years / Ye.F. Aldrich, C.B. Hall, M.P. Webber et al. // Chest. – 2013. – Mar; № 143(3). – P. 791–7.
31. Arial M. Exploring implicit preventive strategies in prehospital emergency workers: A novel approach for preventing back problems / M. Arial, D. Benoit, P. Wild // Appl. Ergon. – 2014. – Jan. – 15.
32. Banes C.J. Firefighters' cardiovascular risk behaviors // Workplace Health Saf. – 2014. – Jan; № 62(1). – P. 27–34.
33. Baxter C.S. Exposure of Firefighters to Particulates and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons/ C.S. Baxter, J.D. Hoffman, M.J. Knipp et al. // J. Occup. Environ. Hyg. – 2014. – Feb. – 10.
34. Biggs Q.M. Acute stress disorder, depression, and tobacco use in disaster workers following 9/11/ Q.M. Biggs, C.S. Fullerton, J.J. Reeves et al. // Am. J. Orthopsychiatry. – 2010. – Oct; № 80(4). – P. 586–92.
35. Burgess J.L., Acute cardiovascular effects of firefighting and active cooling during rehabilitation / J.L. Burgess, Hu C. Duncan // J. Occup. Environ. Med. – 2012. – Nov; № 54(11). – P. 1413–20.
36. Choi B. Very Long (> 48 hours) Shifts and Cardiovascular Strain in Firefighters: a Theoretical Framework / B. Choi, P.L. Schnall, M. Dobson et al. // Ann. Occup. Environ. Med. – 2014. – Mar 6; № 26(1). – P. 5.
37. Gaughan D.M. Exposures and Cross-shift Lung Function Declines in Wildland Firefighters / D.M. Gaughan, C.A. Piacitelli, B.T. Chen et al. // J. Occup. Environ. Hyg. – 2014. – Feb 25.
38. Horn G.P. Quantifying dehydration in the fire service using field methods and novel devices / G.P. Horn, J. DeBlois, I. Shalmyeva et al. // Prehosp. Emerg. Care. – 2012. – Jul-Sep; № 16(3). – P. 347–55.
39. Horn G.P. Physiological recovery from firefighting activities in rehabilitation and beyond / G.P. Horn, S. Gutzmer, C.A. Fahs et al. // Prehosp. Emerg. Care. – 2011. – Apr-Jun; № 15(2). – P. 214–25.
40. Kim M.G. Relationship between Occupational Stress and Work-related Musculoskeletal Disorders in Korean Male Firefighters / M.G. Kim, K.S. Kim // Ann. Occup. Environ. Med. – 2013. – Jul 4; № 25(1). – P. 9.
41. Koteev P.K. Health status comparative analysis of the emercom of Russia Federal fire service employees and contract servicemen in the Russian Army / P.K. Koteev, S.G. Kireev, V.Iu. Golovinova // Voenn. Med. Zh. – 2013. – Aug; № 334(8). – P. 10–15.
42. Mayer J.M. Worksite back and core exercise in firefighters: Effect on development of lumbar multifidus muscle size / J.M. Mayer, J.L. Nuzzo // Work. – 2014. – Jan, 21.
43. Moore K.J. Development of a Walking Aerobic Capacity Test for Structural Firefighters / K.J. Moore, J.T. Penry, K.B. Gunter // J. Strength. Cond. Res. – 2014. – Feb 18.
44. Nuzzo J.L. Ultrasound measurements of lumbar multifidus and abdominal muscle size in firefighters / J.L. Nuzzo, D.W. Haun, J.M. Mayer // J. Back. Musculoskelet Rehabil. – 2014. – Mar 10.
45. Ogińska-Bulik N. Negative and positive effects of traumatic experiences in a group of emergency service workers – the role of personal and social resources // Med Pr. – 2013. – № 64(4). – P. 463–72.
46. Pék E. Health survey of ambulance workers with a generic questionnaire (SF-36) / E. Pék, I. Márta, J. Marton et al. // Orv. Hetil. – 2013. – Nov 24; № 154(47). – P. 1865–72.
47. Poston W.S. An examination of the benefits of health promotion programs for the national fire service / W.S. Poston, C.K. Haddock, S.A. Jahnke et al. // BMC Public. Health. – 2013. – Sep 5; № 13. – P. 805.
48. Ratchford E.V. Usefulness of Coronary and Carotid Imaging Rather than Traditional Atherosclerotic Risk Factors to Identify Firefighters at Increased Risk for Cardiovascular Disease / E.V. Ratchford, K.A. Carson, S.R. Jones et al. // Am. J. Cardiol. – 2014. – Feb 12.
49. Sinden K. A qualitative study on the experiences of female firefighters / K. Sinden, J. MacDermid, S. Buckman et al. // Work. – 2013. – № 45(1). – P. 97–105.
50. Storer T.W. Firefighter health and fitness assessment: a call to action / T.W. Storer, B.A. Dolezal, M.L. Abrizado et al. // J. Strength. Cond. Res. – 2014. – Mar; № 28(3). – P. 661–71.

References

1. Agadzhanjan N.A., Baevskij R.M., Berseneva A.P. Funkcional'nye rezervy organizma i teoriya adaptacii. Vestnik Vosst. Med., 2004, no. 3, pp. 4–10.
2. Aleksanin S.S., Astaf'ev O.M., Sannikov M.V. Sovershenstvovanie sistemy medicinskih obsledovanij spasatelej i pozharnyh MChS. Medicina katastrof, 2010, no. 3, pp. 8–11.
3. Belevitin A.B., Fesjun A.D., Bozhchenko A.A. Sovremennye vzgljady na medicinskuju rehabilitaciju lic opasnyh professij. /Medicina katastrof, 2011, no. 2, pp. 14–17.
4. Bikkinina G.M., Ishakov Je.R., Mingazova L.R. Obrazovatel'nye programmy po korekcii faktorov riska razvitiya zabolevanij u sotrudnikov pravoohranitel'nyh organov. Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Tomsk), 2009, T.2, no. 4–1, pp. 66–69.
5. Bodurova D.F. Issledovanie adaptivnyh sposobnostej pozharnyh-spasatelej v uslovijah chrezvychajnyh situacij. Nauka i biznes: puti razvitiya, 2012, no. 6(12), pp. 14–20.
6. Vostrikov A.A. Psihofizicheskaja podgotovlennost' spasatelej sluzhby jekstrennogo reagirovanija i turistov-sportsmenov, zanimajushhijhsja poiskovo-spasatel'nymi rabotami. Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury, 2013, no. 6, pp. 39.
7. Gander D.V. Psihologija opasnyh professij kak otrasl' psihologicheskoy nauki. Psihologija obuchenija, 2012, no. 3, pp. 105–111.
8. Golokov V.A., Nikolaeva T.Ja., Sergeev S.A. O sostojanii zdorov'ja sotrudnikov organov vnutrennih del, vypolnjavshih sluzhebnye zadachi v osobyh uslovijah Severo-Kavkazskogo regiona. Jakutskij medicinskij zhurnal, 2010, no. 1, pp. 29–30.
9. Domrachev A.A., Mihajlova L.A. Osobennosti funkcional'nogo sostojanija lichnogo sostava pozharnyh chastej v uslovijah boevyh dezhurstv sutochnoj prodolzhitel'nosti. Sb. nauch. tr. VI Vseros. simp. «Boevoj stress: mehanizmy stressa v jekstremal'nyh uslovijah dejatel'nosti», Moskva, 2007, pp. 105–106.
10. Zozulja O.V. Social'no-psihologicheskie osobennosti vzaimodejstvija spasatelej MChS Rossii. Vestnik Izhevskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta, 2013, no. 2 (58), pp. 178–180.
11. Kalashnik N.Ja. Struktura gotovnosti personala operativno-spasatel'noj sluzhby grazhdanskoj zashhity k vypolneniju professional'nyh zadaniy v uslovijah znachitel'nyh fizicheskikh nagruzok. Nauka v central'noj Rossii, 2013, no. 12S, pp. 44–47.
12. Kaplja A.N., Snisarenko A.G. Professional'naja dejatel'nost' spasatelej po radiacionnoj i himicheskoj zashhite kak psihologicheskaja problema. Chrezvychajnye situacii: promyshlennaja i jekologicheskaja bezopasnost', 2013, no. 1–2 (13–14), pp. 14–23.

13. Manaenkov A.M., L.N. Kudina Professional'naja podgotovka spasatelej. Global'nyj nauchnyj potencial, 2012, no. 19, pp. 214–216.
14. Molchanova L.N., Red'kin A.I. Zhiznestojkost' kak determinanta sostojanija psihicheskogo vygoranija u spasatelej MChS. Perspektivy nauki i obrazovanija, 2014, no. 1(7), pp. 216–223.
15. Mysiv V.M. Sformirovannost' soderzhanija fizicheskoj podgotovki budushhijh spasatelej i perspektivnye napravlenija ego optimizacii. Fizicheskoe vospitanie studentov, 2011, no. 1, pp. 99–101.
16. Orlova M.M. Vzaimozavisimost' identichnosti i ot-noshenija k zdorov'ju u predstavitelej jekstremal'nyh professij. Fundamental'nye issledovanija, 2013, no. 10–14, pp. 3206–3210.
17. Preobrazhenskij V.N., Beganova T.V., Filippova G.E. Vozmozhnost' rannej diagnostiki adaptacionnyh narushenij u lic opasnyh professij. Vserossijskij forum «Razvitie sanatorno-kurortnoj pomoshhi, vosstanovitel'nogo lechenija i medicinskoj rehabilitacii», M., 2010, pp. 503–504.
18. Pronina G.A., Pjatibrat E.D., Backov S.S. Ocenka izmenij lichnostnyh harakteristik i kachestva zhizni, associirovannyh s metabolicheskim sindromom, u spasatelej MChS Rossii. Vestnik psihoterapii, 2013, no. 48 (53), pp. 52–56.
19. Puhnjak D.V., Mingalev A.N., Patahov P.P. Parametry proby serdechno-dyhatel'nogo sinhronizma u opytnyh spasatelej s vysokim urovnem stressoustojchivosti. Fundamental'nye issledovanija, 2011, no. 11–1, pp. 111–113.
20. Sannikov M.V., Andreev A.A. Harakteristika sostojanija zdorov'ja spasatelej i specialistov gosudarstvennoj protivopozharnoj sluzhby MChS Rossii. Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah, 2007, no. 1, pp. 19–26.
21. Sinishina V.M. Psihologicheskij analiz struktury stressoustojchivosti spasatelej. Psihologija i pravo, 2013, no. 3, pp. 121–131.
22. Tihomirova N.N., Artifeksov S.B. Kompleksnyj podhod k organizacii sistemy sohranenija i vosstanovlenija professional'nogo zdorov'ja lic opasnyh professij. Medicinskij al'manah, 2013, no. 2 (26), pp. 130–133.
23. Tyshhenko E.G., Bobrishhev A.A. Special'naja fizicheskaja trenirovka spasatelej poiskovyh podrazdelenij MChS Rossijskoj Federacii k dejstviam v uslovijah povyshennyh temperature. Problemy upravlenija riskami v tehnosfere, 2013, no. 1(25), pp. 138–144.
24. Fisun A.A., Shhegol'kov A.M., Judin V.E. Prioritetnye zadachi medicinskoj sluzhby Vooruzhennyh Sil RF po realizacii Federal'noj celevoj programmy rehabilitacii invalidov vsledstvie boevykh dejstvij i voennoj travmy i ih ispolnenie. Aktual'nye problemy medicinskoj rehabilitacii: Sb. nauch. trudov. M., 2008, pp. 37–38.
25. Shevchenko T.I., Makarova N.V. Sravnitel'noe issledovanie nervno-psihicheskoi ustojchivosti u pozharnykh, gornospasatelej i kursantov pozharo-spasatel'nogo kolledzha. Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah, 2013, no. 1, pp. 74–77.
26. Shmonina N.I., Trofimova M.V. Vlijanie jekstremal'nyh peregruzok na dejatel'nost' sotrudnikov MChS. Problemy social'no-ekonomicheskogo razvitiya Sibiri, 2011, no. 3, pp. 115–117.
27. Shogenov A.G., Jel'garov A.A. Osobennosti professional'noj dejatel'nosti sotrudnikov organov vnutrennih del i osnovnye serdechno-sosudistye zabolevanija. Profilakticheskaja medicina, 2010, T.13, no. 2, pp. 9–14.
28. Abel M.G., Mortara A.J., Pettitt R.W. Evaluation of circuit-training intensity for firefighters. J. Strength. Cond. Res., 2011, Oct;25(10), pp. 2895–2901.
29. Adams J., Simms K., Roberts D. Cheng Measurement of functional capacity requirements to aid in development of an occupation-specific rehabilitation training program to help firefighters with cardiac disease safely return to work. Am. J. Cardiol., 2009, Mar 15;103(6):762–5.
30. Aldrich Ye.F., Hall C.B., Webber M.P. Longitudinal pulmonary function in newly hired, non-World Trade Center-exposed fire department City of New York firefighters: the first 5 years. Chest., 2013, Mar;143(3):791–7.
31. Arial M., Benoit D., Wild P. Exploring implicit preventive strategies in prehospital emergency workers: A novel approach for preventing back problems. Appl. Ergon., 2014, Jan., pp. 15.
32. Banes C.J. Firefighters' cardiovascular risk behaviors. Workplace Health Saf., 2014, Jan;62(1):27–34.
33. Baxter C.S., Hoffman J.D., Knipp M.J. Exposure of Firefighters to Particulates and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. J. Occup. Environ. Hyg., 2014, Feb., pp. 10.
34. Biggs Q.M., Fullerton C.S., Reeves J.J. Acute stress disorder, depression, and tobacco use in disaster workers following 9/11. Am. J. Orthopsychiatry, 2010, Oct; 80(4): 586–92.
35. Burgess J.L., C. Hu. Duncan Acute cardiovascular effects of firefighting and active cooling during rehabilitation. J. Occup. Environ. Med., 2012, Nov; 54(11): 1413–20.
36. Choi B., Schnall P.L., Dobson M. Very Long (> 48 hours) Shifts and Cardiovascular Strain in Firefighters: a Theoretical Framework. Ann. Occup. Environ. Med., 2014, Mar 6; 26(1):5.
37. Gaughan D.M., Piacitelli C.A., Chen B.T., Law B.F., Virji M.A. Exposures and Cross-shift Lung Function Declines in Wildland Firefighters. J. Occup. Environ. Hyg., 2014, Feb 25.
38. Horn G.P. Quantifying dehydration in the fire service using field methods and novel devices / G.P. Horn, J. DeBlois, I. Shalmyeva et al. // Prehosp. Emerg. Care. 2012. Jul-Sep; 16(3): 347–55.
39. Horn G.P., Gutzmer S., Fahs C.A. Physiological recovery from firefighting activities in rehabilitation and beyond. Prehosp. Emerg. Care., 2011, Apr-Jun; 15(2): 214–25.
40. Kim M.G., Kim K.S. Relationship between Occupational Stress and Work-related Musculoskeletal Disorders in Korean Male Firefighters. Ann. Occup. Environ. Med., 2013, Jul 4;25(1): 9.
41. Koteev P.K., Kireev S.G., Golovinova V.Iu. Health status comparative analysis of the emercom of Russia Federal fire service employees and contract servicemen in the Russian Army. Voen. Med. Zh., 2013, Aug; 334(8): 10–15.
42. Mayer J.M., Nuzzo J.L. Worksite back and core exercise in firefighters: Effect on development of lumbar multifidus muscle size. Work, 2014, Jan, 21.
43. Moore K.J., Penry J.T., Gunter KB. Development of a Walking Aerobic Capacity Test for Structural Firefighters. J. Strength. Cond. Res., 2014, Feb 18.
44. Nuzzo J.L., Haun D.W., Mayer J.M. Ultrasound measurements of lumbar multifidus and abdominal muscle size in firefighters. J. Back. Musculoskelet Rehabil., 2014, Mar 10.
45. Ogińska-Bulik N. Negative and positive effects of traumatic experiences in a group of emergency service workers – the role of personal and social resources. Med Pr., 2013; 64(4): 463–72.
46. Pék E., Mártai I., Marton J. Health survey of ambulance workers with a generic questionnaire (SF–36). Orv. Hetil., 2013, Nov 24; 154(47): 1865–72.
47. Poston W.S., Haddock C.K., Jahnkeet S.A. An examination of the benefits of health promotion programs for the national fire service. BMC Public. Health., 2013, Sep 5; 13: 805.
48. Ratchford E.V., Carson K.A., Jones S.R. Usefulness of Coronary and Carotid Imaging Rather than Traditional Atherosclerotic Risk Factors to Identify Firefighters at Increased Risk for Cardiovascular Disease. Am. J. Cardiol., 2014, Feb 12.
49. Sinden K., MacDermid J., Buckman S. A qualitative study on the experiences of female firefighters. Work, 2013; 45(1): 97–105.
50. Storer T.W., Dolezal B.A., Abrizado M.L. Firefighter health and fitness assessment: a call to action. J. Strength. Cond. Res., 2014, Mar; 28(3): 661–71.

Рецензенты:

Куркатов С.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, г. Красноярск;

Рукша Т.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии им. проф. В.В. Иванова, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 27.12.2014.

УДК 617-001.17-085.37

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ГИДРОКОЛЛОИДНЫЕ ПОКРЫТИЯ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Осиков М.В., Симонян Е.В., Григорьева Г.П., Саедгалина О.Т., Ножкина Н.Н.
*ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Челябинск, e-mail: kanc@chelsma.ru, prof.osikov@yandex.ru*

Результаты представленных в литературе данных свидетельствуют об ежегодной регистрации большого количества больных с термической травмой (ТТ), не имеющего тенденции к снижению; изменение локальных и системных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, вторичный иммунодефицит рассматриваются как ключевые звенья патогенеза ТТ, определяющие тяжесть ее течения и вероятность развития осложнений, а также являются мишенью для совершенствования терапевтических подходов. Среди средств локальной терапии при ТТ (кремы, мази, линименты, аэрозольные препараты, растворы, эмульсии) особый интерес представляют трансдермальные терапевтические системы, в частности трансдермальные пленки (ТДП), состоящие из основы и активного компонента. Основными преимуществами применения ТДП выступают быстрое и пролонгированное действие активного компонента, снижение скорости его инактивации, сведение к минимуму побочных и кумулятивного эффектов, возможность немедленного прекращения применения, а также улучшение комплаентности пациентов и экономичность. В настоящее время в качестве основы ТДП применяются различные виды природных и синтетических материалов: коллаген, эластин, хитозан, альгинаты, производные целлюлозы, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды, полиакриламиды и т.д. Активные составляющие ТДП представлены антимикробными и антисептическими средствами, иммунорегуляторами, антиоксидантами и др. В роли активных веществ в составе ТДП для локальной иммунокоррекции могут применяться регуляторы пролиферативной активности клеток, редокс-статуса, иммунного ответа эндогенного происхождения: цитокины, в том числе факторы роста, гормоны, антиоксиданты и др. В экспериментальных и клинических условиях продемонстрирована эффективность применения при ТТ препаратов на основе инсулина, L-аргинина, лигандов Fms-подобной тирозинкиназы-3, эпидермального фактора роста, ангиогенин, витамина E, витамина C, экстракта гинкго билоба, аллопуринола, N-ацетилцистеина, блокаторы гемоксигеназы-1, блокаторы рецепторов лейкотриенов и др. Мультифункциональные свойства мелатонина и эритропоэтина позволяют рассматривать данные биологически активные вещества в качестве перспективных фармакотерапевтических компонентов ТДП.

Ключевые слова: локальная иммунокоррекция, термическая травма, трансдермальные пленки, эритропоэтин, мелатонин

TRANSDERMAL HYDROCOLLOID COATINGS – PERSPECTIVE DIRECTION IN LOCAL IMMUNOCORRECTION IN THERMAL INJURY

Osikov M.V., Simonyan E.V., Grigoreva G.P., Saedgalina O.T., Nozhkina N.N.
*State Funded Educational Institution of Higher Professional Education «South Ural State
Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk,
e-mail: kanc@chelsma.ru, prof.osikov@yandex.ru*

The results of presented in the literature data indicate that annual registration of a large number of patients with thermal injury (TI), having no tendency to decrease; changing local and systemic mechanisms of innate and adaptive immunity, secondary immunodeficiency seen as key links in the pathogenesis TT determine the severity of its course and the likelihood of complications, and are targeted to improve therapeutic approaches. Among the means of local therapy for TT (creams, ointments, liniments, aerosol formulations, solutions, emulsions) are of particular interest in transdermal therapeutic system, in particular transdermal hydrocolloid coating (TDGP), consisting of base and active ingredient. The main advantages of the use of TDGP are the rapid and prolonged effect of the active ingredient, reducing its rate of inactivation, minimizing side effects and cumulative effects, the possibility of immediate termination of the application, and improved patient compliance and efficiency. Currently used as a basis TDGP various types of natural and synthetic materials: collagen, elastin, chitosan, alginates, cellulose derivatives, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyethylene oxides, polyacrylamides, etc. Active ingredients presented TDGP antimicrobial and antiseptic agents, immunoregulators, and anti-oxidants. In the role of active substances in the composition for local TDGP immune regulators may be used in proliferative cell activity, redox status, immune response endogenous origin: cytokines, including growth factors, hormones, antioxidants, and others. In experimental and clinical applications have demonstrated the efficacy of drugs with TT based on insulin, L-arginine, ligands Fms-like tyrosine kinase-3, epidermal growth factor, angiogenin, vitamin E, vitamin C, an extract of ginkgo biloba, allopurinol, N-acetylcysteine gemoksigenzy-1 blockers, blockers of leukotriene receptors, and others. Multi melatonin and erythropoietin properties allow us to consider the data bioactive substance as promising pharmacological TDGP components.

Keywords: local immunotherapy, thermal injury, transdermal films, erythropoietin, melatonin

Термическая травма (ТТ) является глобальной проблемой здравоохранения: по данным ВОЗ, в мире ежегодно более 6,6 млн человек страдают от ожогов различной степени тяжести, ежегодная смертность от ТТ регистрируется в 265000 случаев [42, 48]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении ТТ, летальность

среди тяжелообожженных даже в специализированных стационарах составляет от 20 до 70%. Высокая летальность при ТТ обусловлена быстрым развитием полиорганной недостаточности в связи с интенсивной болевой импульсацией, гиповолемией и гемоконцентрацией, гипоксией, эндогенной интоксикацией, эскалацией процессов свободнорадикального окисления, а также изменением иммунного статуса организма [40].

При ТТ происходит изменение локальных и системных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, вторичный иммунодефицит является одним из ключевых звеньев в патогенезе ТТ [43, 49]. В литературе представлены обширные сведения об иммунологических аспектах патогенеза ТТ, включающие изменения активности клеточных и гуморальных факторов как *in situ* (кератиноцитов, нейтрофилов, дендритных клеток, тканевых базофилов, макрофагов, Т-клеток, тромбоцитов, фибробластов), так и на системном уровне (нейтрофилов, моноцитов, субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, системы комплемента, иммуноглобулинов, цитокинов). Дисфункция иммунной системы при ТТ является причиной повышенной восприимчивости к условно-патогенной микрофлоре, гнойно-септических осложнений, септического шока, расширения зоны вторичной альтерации, полиорганной недостаточности и летальности, поэтому мультитропные терапевтические подходы в комбустиологии должны включать иммунокорректирующие подходы [50].

Конечной целью лечения ожогов остается их самостоятельное скорейшее заживление при поверхностных или быстрое оперативное восстановление утраченного кожного покрова при глубоких поражениях [1]. Номенклатура лекарственных средств для терапии ТТ представлена препаратами для системного и локального применения. Ассортимент лекарственных средств для местного лечения ТТ включает кремы, мази, линименты, аэрозольные препараты, порошки, растворы, эмульсии для наружного применения, содержащие antimicrobные средства, антисептические средства, анальгетики и др.

Современная терапия ТТ основана на открытом ведении ожога, предусматривающим раннюю некрэктомию. В арсенале средств, предназначенных для местного лечения, особая роль отводится перевязочным материалам. Местное лечение под повязками является одним из основных методов консервативного лечения ран, а в ряде случаев (при наличии у пациентов сопутствующих заболеваний, при обширных поражениях, противопоказаниях к хирургическому

лечению) практически единственным. Входящие в их состав высокомолекулярные вещества абсорбируют экссудат, создают влажную раневую среду, способствуют ранней грануляции.

В настоящее время трансдермальный путь доставки лекарств является одним из самых успешных и инновационных [44]. Трансдермальные системы доставки лекарств – это дозированные лекарственные формы, предназначенные для доставки лекарственных веществ через кожу в системный кровоток с терапевтически эффективной скоростью [26]. Трансдермальные терапевтические системы нашли признание из-за простоты употребления и высокой эффективности [3]. Трансдермальные терапевтические системы работают по принципу пассивной диффузии веществ через кожу или слизистую оболочку благодаря градиенту концентраций по обе стороны полупроницаемой мембраны, в качестве которой в данном случае выступает кожа или слизистая оболочка [4, 15]. Современные достижения фармацевтической технологии позволяют классифицировать лекарственные пленки по различным признакам:

1. По числу лекарственных компонентов: однокомпонентные, многокомпонентные.

2. По происхождению матричных пленкообразующих носителей:

2.1. Природные.

2.1.1. Животного происхождения (коллаген, желатин, эластин, хитозан).

2.1.2. Растительного происхождения (альгинаты, агар-агар, декстрин).

2.2. Полусинтетические (метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, оксипропилэтилцеллюлоза).

2.3. Синтетические (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды, полиакриламиды).

Трансдермальная доставка лекарственных средств имеет несколько преимуществ:

1. В сравнении с пероральным приемом трансдермальное введение обеспечивает более быстрое действие препарата, отсутствие инактивации или снижения активности лекарственных средств в результате метаболизма в желудочно-кишечном тракте, а также связанных с этим неблагоприятных реакций.

2. Поддержание постоянной концентрации препарата в крови, без колебаний концентрации и связанных с этим неблагоприятных реакций.

3. Снижение частоты назначения за счет доставки необходимой дозы препарата в более продолжительный период времени.

4. Сведение к минимуму или полное устранение местных и системных побочных эффектов.

5. Получение меньшего эффекта потенцирования или ослабления фармакологического действия препарата при длительном применении.

6. Сведение к минимуму кумулятивного эффекта при длительном применении.

7. Возможность немедленно прекратить лечение.

8. Улучшение комплаентности пациентов (легкий способ применения препарата).

9. Экономичность – целенаправленное использование лекарственных субстанций позволяет снизить необходимое их количество в 100 (иногда – в 1000 раз) при сохранении эффекта, что делает лечение дешевле, а уникальные препараты – доступнее.

Вместе с тем существуют и ограничения в применении трансдермальных терапевтических систем:

1. Возможно раздражение или контактная гиперчувствительность кожи, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов системы с кожей, что создает необходимость тщательного подбора лекарственных средств, которые могут быть введены трансдермально.

2. Необходимо больше времени для начала действия лекарственного препарата по сравнению с инъекционными формами.

3. Только небольшой процент лекарственных веществ может проникнуть в кожу из трансдермальной системы, поэтому при создании лекарственной формы следует тщательно подбирать вспомогательные компоненты – пенетраторы, обеспечивающие беспрепятственную диффузию лекарственного средства через кожу. Однако, несмотря на все эти ограничения, использование трансдермальных систем считается чрезвычайно перспективным, поскольку кроме защиты раны повязка может также активно влиять на процессы заживления благодаря очистке раны, созданию микроклимата, способствующего заживлению и поддержанию раны в покое.

В последние годы в нашей стране и за рубежом активно создаются новые повязки для локальной терапии ТТ, классификация которых может быть представлена следующим образом:

1. Абсорбирующие повязки на текстильной трикотажной основе из хлопчатобумажной пряжи, импрегнированные биосовместимыми гелеобразующими полимерами, содержащие различные лекарственные вещества в виде депо-систем, применяемые при ожогах II-IIIa степени.

2. Пленочные повязки, применяемые для защиты и закрытия мокнущих ран. Весьма удобны в употреблении, т.к. обла-

дают достаточной прочностью и эластичностью. Вместе с тем по параметрам газо- и влагопроницаемости данные покрытия не в полной мере отвечают предъявленным к ним требованиям.

3. Атравматичные (чаще тюлевые) повязки, применяемые при ожогах у детей, при трансплантации кожи для укрытия донорских ран, в качестве средства первой медицинской помощи.

4. Порошковые (ксерогелевые) повязки, формирующие при смачивании гелеобразные покрытия. По своим биологическим свойствам весьма близки к гидрогелевым покрытиям.

5. Губчатые повязки. Для губок характерно наличие развитой пористой структуры, что обеспечивает им высокую абсорбирующую способность и высокую проницаемость для газов и паров кислорода. Губки изготавливают из природных (коллагена, хитозана, альгиновых кислот, целлюлозы и др.) и синтетических полимеров (полиуретан и др.). Можно выделить специализированные и полифункциональные лечебные губки. Специализированные губки чаще всего обладают однонаправленным действием и применяются по каким-либо определенным показаниям. Губки из природных полимеров чаще всего применяют во II фазе раневого процесса для заживления ран.

6. Гидрогелевые покрытия из нерастворимых полимеров с гидрофильными центрами, абсорбирующие и удерживающие значительное количество воды, способствующие эпителизации раны, регидратации и отторжению сухого некротического струпа. По своей сути эти покрытия выполняют функцию дренирующих сорбентов. Эти вещества обеспечивают отток в повязку не только раневого экссудата, но и микроорганизмов. Покрытия в виде гелей имеют много достоинств: прозрачность; плотный контакт с раной, препятствующий скоплению экссудата; безболезненность удаления. Однако на практике покрытия в виде гелей часто малоэффективны из-за низкой механической прочности, склонности к пересыханию, малой сорбционной способности [2].

7. Биотехнологические раневые повязки бесклеточного типа (содержащие в своем составе только биологически активные макромолекулы) и имеющие в своем составе живые клетки (фибробласты, кератиноциты и др.).

8. Гидроколлоидные повязки из гелеобразующих веществ в комплексе с эластомерами и адгезивами, препятствующие проникновению в рану микроорганизмов, активно стимулирующие её эпителизацию.

При средней экссудации раны наиболее перспективными из средств локальной те-

рапии ТТ являются пленочные и гидроколлоидные покрытия (далее трансдермальные пленки). Данный вид повязок не обсеменяется микроорганизмами, атравматичен, легко моделируется по ране, защищает от механического и других видов воздействий, обеспечивает пролонгированный эффект активного вещества и снимает необходимость в ежедневной смене повязки.

С технологической точки зрения к трансдермальным пленкам (ТДП) предъявляются следующие требования: отсутствие токсичности и антигенных свойств; проницаемость для водяных паров подобно нормальной коже; быстрая и длительная прилипаемость к раневой поверхности; гибкость и пластичность, обеспечивающие соответствие покрытия неровной поверхности раны; достаточная эластичность; непроницаемость для экзогенных микроорганизмов и снижение концентрации микрофлоры в ране; высокая прочность на разрыв; низкая стоимость; большой срок годности; минимальные требования к условиям хранения [17].

На сегодняшний день имеется множество публикаций о разработках различных составов ТДП, активные составляющие которых представлены различными фармакологическими группами (антимикробные и антисептические средства, иммунорегуляторы, антиоксиданты и др.).

Большое распространение получили пленки из природных полимеров – коллагена (препарат «Биокол»), хитозана (Коллахит ФА на основе коллаген-хитозанового комплекса с включением антисептика фурагина калия и анестетика анилокаина; Коллахит Ш – на основе коллаген-хитозанового комплекса с включением антисептика растительного происхождения шиконина) из бактериальной целлюлозы («Бакцеласепт»). Последний препарат имеет пропитку полимерными антисептиками (катаполон, цигеролом), что обеспечивает ему антибактериальную эффективность [16]. На основе синтетических и полусинтетических полимеров – пленки с йодом и янтарной кислотой с выраженным антиоксидантным действием, гидроколлоидные повязки импортного производства Альгоплак и Гидроколл, не имеющие активного вещества в составе [28]. Большое количество пленок находится на начальных этапах разработки, что лишний раз доказывает актуальность и перспективность данного направления в терапии ТТ.

Перспективным направлением в профилактике и терапии септических осложнений при ожогах в связи с ростом антибиотикорезистентных штаммов является применение эндогенных антимикробных пептидов, в том числе дефенсина-2b [18, 38]. Инновационные

подходы в комбустиологии презентуются локальным применением наноэмульсии, в частности соединения (NB-201), эффективно снижающего риск возникновения инфекционных осложнений при ожогах [30].

В роли активных веществ в составе ТДП для локальной иммунокоррекции могут применяться различные соединения. Возможность регулировать взаимодействие иммунокомпетентных клеток и раннее восстановление сдвигов в пуле цитокинов являются приоритетными направлениями лечения ожогов [24]. Неподдельный интерес в этом отношении вызывают регуляторы пролиферативной активности клеток, редокс-статуса, иммунного ответа эндогенного происхождения: цитокины, в том числе факторы роста, гормоны, антиоксиданты и др. биологически активные вещества, однако большинство сведений в литературе по этому вопросу касаются системной коррекции иммунного статуса. Перспективными агентами могут выступать реактанты острой фазы. Ранее нами продемонстрирован регуляторный характер влияния альфа-1-кислого гликопротеина и церулоплазмينا на клеточные и гуморальные защитные факторы при острых повреждениях различного генеза [5, 6].

В экспериментальных условиях при ТТ убедительно продемонстрирована протекторная роль местного применения инсулина, она проявлялась в увеличении скорости заживления ожоговой раны, ускорении пролиферации фибробластов, повышении устойчивости организма к инфекционным агентам [31]. Учитывая значимую роль оксида азота (NO) в патогенезе дисфункции иммунной системы при ТТ, для иммунокоррекции с успехом могут применяться ингибиторы NOS [25]. Так, применение L-аргинина нормализует производство цитокинов, а именно снижает продукцию Th1-зависимых и повышает – Th2-зависимых. Для коррекции местного и системного адаптивного иммунитета при ожоговой травме могут применяться препараты на основе лигандов Fms-подобной тирозинкиназы-3, их иммуномодулирующий эффект проявляется за счет коррекции уровня ИФН- γ , ИЛ-12, ИЛ-10, ТФР- β [22].

Ранее нами в клинических и экспериментальных условиях при ТТ установлено, что локальное применение эпидермального фактора роста оказывает модулирующее влияние на количественный состав лейкоцитов, цитокиновый профиль в периферической крови, состояние врожденного и адаптивного иммунного ответа и клеточный состав очага повреждения; ускорение заживления раны при ТТ в условиях применения эпидермального фактора роста опре-

деляется иммунореактивностью организма и клеточным составом очага повреждения [1, 14]. Фактором, ускоряющим процесс заживления ожоговой раны за счет неоваскуляризации, является ангиогенин. Связываясь с актином на поверхности эндотелиальных клеток, он обеспечивает их инвазивность, необходимую для образования новых сосудов, в связи с чем в настоящее время ведутся исследования по созданию лекарственной формы этого полипептида с выраженной рибонуклеазной активностью [39].

Эффективным направлением метаболической коррекции и иммунореактивности при ТТ является применение антиоксидантов [40]. Большинство данных в литературе посвящено системным эффектам антиоксидантов: витамина Е, витамина С, экстракта гинкго билоба, аллопуринола, N-ацетилцистеина и др. [20, 33]. Антиоксиданты уменьшают частоту раневой инфекции при ожогах, сокращают время заживления раны и снижают смертность [46]. Блокаторы гемоксигеназы-1 (НО-1) через изменение экспрессии р47 (phox) и р67 (phox) субъединиц НАДФН-оксидазного комплекса в фагоцитах снижают избыточное производство супероксид-анион радикала и последующее развитие оксидативного стресса при экспериментальной ТТ [35]. Блокаторы рецепторов лейкотриенов, например монтелукаст в дозе 10 мг/кг в комплексной терапии ожогов, приводят к ограничению окислительного стресса, вызванного гиперреактивностью нейтрофилов, и ограничивают альтерацию удаленных органов [47]. Однако регуляторы редокс-статуса могут успешно применяться и для локальной терапии.

Перспективными фармакологическими агентами в составе ТДП могут выступать мелатонин и эритропоэтин (ЭПО).

Мелатонин при экспериментальной ТТ проявляет антиоксидантные свойства и успешно предотвращает повреждение свободными радикалами кишечника и почек, развитие острой почечной недостаточности, снижает уровень провоспалительных цитокинов, ингибирует экспрессию адгезивных молекул для лейкоцитов, нормализует показатели гемостаза и снижает токсичность традиционно используемых средств при терапии ожогов [19, 29, 36]. Применение мелатонина приводит к снижению выраженности окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у ожоговых больных, что уменьшает микроальбуминурию и сокращает объемы инфузионной терапии [45].

Плейотропные эффекты ЭПО являются объектом пристального внимания многих научных групп в последние 10 лет; продемонстрировано его влияние на функ-

циональное состояние сердечно-сосудистой системы, нервной системы, аффективный статус, систему гемостаза, репродуктивную систему и почки [8, 10–13, 27, 32, 34, 37]. В экспериментальных условиях на крысах продемонстрировано, что парентеральное применение ЭПО при ТТ уменьшает зону вторичной альтерации, улучшает кровоснабжение очага повреждения за счет повышения продукции iNOS и снижает вероятность посттравматической контрактуры. Показано, что ткань-протекторный эффект ЭПО (tissue-protective actions) при ТТ реализуется его пептидным компонентом ARA290, не оказывающим эритропоэз-стимулирующего действия [23]. Результаты единичных исследований локального применения ЭПО при ТТ констатируют, что подкожные инъекции наноразмерных частиц рекомбинантного человеческого ЭПО в эксперименте на мышах увеличивают скорость вторичной эпителизации и сокращают время полного закрытия ожоговой раны; при этом в очаге повреждения была повышена коэкспрессия гетеродимерного комплекса рецептора ЭПО и общей β -субъединицы рецептора (β CR), что может являться необходимым условием для реализации ткань-протекторного эффекта ЭПО [21].

Полагаем, что мультифункциональные свойства мелатонина и ЭПО, а также наличие специфических рецепторов на клетках крови, эпителиоцитах кожи, эндотелиоцитах и др. клетках, имеющих значение в реализации эффективной репарации при ТТ, позволяют рассматривать данные биологически активные вещества в качестве перспективных компонентов ТДП.

Таким образом, результаты представленных в литературе данных свидетельствуют об ежегодной регистрации большого количества больных с ТТ, не имеющей тенденции к снижению; изменение локальных и системных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, вторичный иммунодефицит рассматриваются как ключевые звенья патогенеза ТТ, определяющие тяжесть ее течения и вероятность развития осложнений, а также являются мишенью для совершенствования терапевтических подходов. Среди средств локальной терапии при ТТ (кремы, мази, линименты, аэрозольные препараты, растворы, эмульсии) особый интерес представляют трансдермальные терапевтические системы, в частности ТДП, состоящие из основы и активного компонента. Основными преимуществами применения ТДП выступают быстрое и пролонгированное действие активного компонента, снижение скорости его инактивации, сведение к минимуму побочных и кумулятивных эффектов, возможность немедленного

прекращения применения, а также улучшение комплаентности пациентов и экономичность. В настоящее время в качестве основы ТДП применяются различные виды природных и синтетических материалов: коллаген, эластин, хитозан, альгинаты, производные целлюлозы, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды, полиакриламиды и др. Активные составляющие ТДП представлены антимикробными и антисептическими средствами, иммунорегуляторами, антиоксидантами и др. В роли активных веществ в составе ТДП для локальной иммунокоррекции могут применяться регуляторы пролиферативной активности клеток, редокс-статуса, иммунного ответа эндогенного происхождения: цитокины, в том числе факторы роста, гормоны, антиоксиданты и др. В экспериментальных и клинических условиях продемонстрирована эффективность применения при ТТ препаратов на основе инсулина, L-аргинина, лигандов Fms-подобной тирозинкиназы-3, эпидермального фактора роста, ангиогенина, витамина E, витамина C, экстракта гинкго билоба, аллопуринола, N-ацетилцистеина, блокаторы гемоксигеназы-1, блокаторов рецепторов лейкотриенов и др. Мультифункциональные свойства мелатонина и ЭПО позволяют рассматривать данные биологически активные вещества в качестве перспективных фармакотерапевтических компонентов ТДП.

Список литературы

1. Алексеев А.А. Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993.
2. Бледнов А. В. Перспективные направления в разработке новых перевязочных средств // *Новости хирургии.* – 2006. – Т. 14. – № 1. – С. 9–19.
3. Жубанов Б.А., Е.О. Батырбеков, Р.М. Исаков. Полимерные материалы с лечебным действием. – Алматы: Комплекс, 2000. – 220 с.
4. Мизина П.Г и др. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) // *ВЕСТНИК ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2004. – с. 176 – 183.
5. Осиков, М.В. Анализ эфферентных свойств церулоплазмина и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном перитоните / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина, А.В. Мальцев // *Эфферентная терапия.* – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 36–39.
6. Осиков М.В. Влияние альфа1-кислого гликопротеина на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальной печеночной недостаточности / М.В. Осиков // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 29–31.
7. Осиков М.В. Влияние локального применения эпидермального фактора роста на врожденный иммунитет и клеточный состав очага повреждения при экспериментальной термической травме / М.В. Осиков, Л.Ф. Телешева, А.Г. Лихачева // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2014. – Т. 157, № 3. – С. 280–283.
8. Осиков М.В. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, А.А. Федосов // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 7–1. – С. 140–145.
9. Осиков М.В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности / М.В. Осиков // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2009. – Т. 148, № 7. – С. 27–30.
10. Осиков, М.В. Роль эритропоэтина в реализации тромбоцитарно-клеточных взаимодействий в крови при хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 10–2. – С. 285–289.
11. Осиков М.В. Современные представления о гемостазиологических эффектах эритропоэтина / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 5–1. – С. 196–200.
12. Осиков М.В. Уровень эритропоэтина и иммунный статус организма у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, Л.Ф. Телешева, Ю.И. Агеев, А.А. Федосов // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – № 4; URL: www.science-education.ru/110-9973 (дата обращения: 09.12.2014).
13. Осиков М.В. Эритропоэтин как регулятор экспрессии тромбоцитарных гликопротеинов / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов и др. // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – № 1; URL: www.science-education.ru/107-7731 (дата обращения: 09.12.2014).
14. Телешева Л.Ф. Показатели врожденного иммунитета и морфология очага повреждения при экспериментальной термической травме / Л.Ф. Телешева, М.В. Осиков, Лихачева А.Г. // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 8–2. – С. 381–386.
15. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. Т 2 – Х.: МТК – Книга; Издательство НФАУ, 2002. – 716 с.
16. Шаповалов С.Г. Современные раневые покрытия в комбустиологии // *ФАРМиндекс-Практик.* – 2005. – Вып. 8. – С. 38–46.
17. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. – М.: ИКЦ «Академ-книга», 2006. – 400 с.
18. Afacan N.J., Janot L.M., Hancock R.E.W. Host Defense Peptides: Immune Modulation and Antimicrobial Activity In Vivo // *Antimicrobial Peptides and Innate Immunity.* – Springer Basel, 2013. – С. 321–358.
19. Al-Ghoul W. M. et al. Melatonin plays a protective role in postburn rodent gut pathophysiology // *International journal of biological sciences.* – 2010. – Т. 6. – № 3. – С. 282.
20. Al-Kaisy A.A., Sahib A.S. Role of the antioxidant effect of vitamin E with vitamin C and topical povidone-iodine ointment in the treatment of burns // *Annals of burns and fire disasters.* – 2005. – Т. 18. – № 1. – С. 19.
21. Bader A., Ebert S., Giri S. et al. Skin regeneration with conical and hair follicle structure of deep second-degree scalding injuries via combined expression of the EPO receptor and beta common receptor by local subcutaneous injection of nanosized rhEPO // *Int J Nanomedicine.* – 2012. – № 7. – P. 1227–37. doi: 10.2147/IJN.S28186. Epub 2012 Mar 6.
22. Bohannon J. et al. FMS-like tyrosine kinase-3 ligand alters antigen-specific responses to infections after severe burn injury // *Shock (Augusta, Ga.).* – 2009. – Т. 32. – № 4. – С. 435.
23. Bohr S, Patel SJ, Shen K, Vitalo AG, Brines M, Cerami A, Berthiaume F, Yarmush ML. Alternative erythropoietin-mediated signaling prevents secondary microvascular thrombosis and inflammation within cutaneous burns // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013 Feb 26. – № 110(9). – P. 3513–8. doi: 10.1073/pnas.1214099110. Epub 2013 Feb 11.
24. Caldwell C.C., Hotchkiss R.S. The first step in utilizing immune-modulating therapies: immune status determination // *Crit Care.* – 2011. – Т. 15. – № 1. – С. 108.
25. Chen Y.J. et al. Alterations of gene expression in failing myocardium following left ventricular assist device support // *Physiological genomics.* – 2003. – Т. 14. – № 3. – С. 251–260.

26. Ciloruzo F, Gennari CG, Minghetti P. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2012. – № 9(1). – P. 33–45.
27. Dang, J. Erythropoietin prevents reactive oxygen species generation and renal tubular cell apoptosis at high glucose level // *J. Dang, R. Jia, Y. Tu // Biomed. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 64, № 10. – P. 681–685.
28. Gevorgian E.G. et al. [Dynamics of the functional status of autonomic nervous system in rats under combined radiation / thermal injury in case of an open burn wound and wound covered by the polymer film] // *Radiatsionnaya biologiya, radioecologiya / Rossiiskaya akademiya nauk.* – 2008. – T. 49. – № 6. – C. 681–687.
29. Han X.H., Wen G.Q., Xu L. [Protective effect of melatonin against renal dysfunction following severe burn in rats] // *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue.* – 2007. – T. 19. – № 12. – C. 721–723.
30. Hemmila M.R. et al. Topical nanoemulsion therapy reduces bacterial wound infection and inflammation after burn injury // *Surgery.* – 2010. – T. 148. – № 3. – C. 499–509.
31. Jeschke M.G. et al. Insulin protects against hepatic damage postburn // *Molecular Medicine.* – 2011. – T. 17. – № 5–6. – C. 516.
32. Kim Y.J. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain / Y.J. Kim, Y.W. Jung // *Anat. Cell. Biol.* – 2010. – Vol. 43, № 2. – P. 140–149.
33. Kremer T. et al. High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats // *Journal of burn care & Research.* – 2010. – T. 31. – № 3. – C. 470–479.
34. Lawler P.R. Correcting Anemia in Heart Failure: The Efficacy and Safety of Erythropoiesis-Stimulating Agents / Lawler P.R., Filion K.B., Eisenberg M.J. // *J. Card. Fail.* – 2010. – Vol. 16. – P. 649–658.
35. Li X. et al. Heme oxygenase-1 protects against neutrophil-mediated intestinal damage by down-regulation of neutrophil p47phox and p67phox activity and O₂⁻ production in a two-hit model of alcohol intoxication and burn injury // *The Journal of Immunology.* – 2008. – T. 180. – № 10. – C. 6933–6940.
36. Maldonado M. D. et al. Melatonin as pharmacologic support in burn patients: A proposed solution to thermal injury-related lymphocytopenia and oxidative damage // *Critical care medicine.* – 2007. – T. 35. – № 4. – C. 1177–1185.
37. McPherson R.J. Erythropoietin for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / R.J. McPherson, S.E. Juul // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 139–145.
38. Ortega M.R., Ganz T., Milner S.M. Human beta defensin is absent in burn blister fluid // *Burns.* – 2000. – T. 26. – № 8. – C. 724–726.
39. Pan S.C. et al. Angiogenin expression in burn blister fluid: Implications for its role in burn wound neovascularization // *Wound Repair and Regeneration.* – 2012. – T. 20. – № 5. – C. 731–739.
40. Parihar A. et al. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury // *Burns.* – 2008. – T. 34. – № 1. – C. 6–17.
41. Parihar A., Vaccaro P., Ghafourifar P. Nitric oxide irreversibly inhibits cytochrome oxidase at low oxygen concentrations: Evidence for inverse oxygen concentration-dependent peroxynitrite formation // *IUBMB life.* – 2008. – T. 60. – № 1. – C. 64–67.
42. Penn J.W., Grobelaar A.O., Rolfe K.J., The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review // *Int JBurns Trauma.* – 2012. – № 2(1). – P. 18–28.
43. Ravat F. et al. La brûlure: une pathologie inflammatoire // *Pathologie Biologie.* – 2011. – T. 59. – № 3. – C. e63–e72.
44. Ritesh Kumar and Anil Philip. Modified Transdermal Technologies: Breaking the Barriers of Drug Permeation via the Skin // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* – March 2007. – № 6 (1). – P. 633–644.
45. Sahib A.S., Al-Jawad F.H., Al-Kaisy A.A. Burns, endothelial dysfunction, and oxidative stress: the role of antioxidants // *Annals of burns and fire disasters.* – 2009. – T. 22. – № 1. – C. 6.
46. Sahib A.S., Al-Jawad F.H., Alkaisy A.A. Effect of antioxidants on the incidence of wound infection in burn patients // *Annals of burns and fire disasters.* – 2010. – T. 23. – № 4. – C. 199.
47. Sener G. et al. Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs // *Burns.* – 2005. – T. 31. – № 5. – C. 587–596.
48. Shalom A., Kramer E., Westreich M., Protective effect of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on zone of stasis survival in burns in rats // *Ann PlastSurg.* – 2011. – № 66(6). – P. 607–609.
49. Shupp J.W. et al. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression // *Journal of Burn Care & Research.* – 2010. – T. 31. – № 6. – C. 849–873.
50. Stoilova Y.D. et al. Immunological and microbiological investigations of patients with burn injuries // *Folia Med.(Plovdiv).* – 2007. – T. 49. – C. 49–58.

References

- Alekseev A.A. Ozhogovjy sepsis: diagnostika, profilaktika, lechenie: Avtoref. dis. d-ra med. nauk. M., 1993.
- Blednov A. V. Perspektivnye napravleniya v razrabotke novyx perevyazochnyx sredstv // *Novosti xirurgii.* 2006. T. 14. no. 1. pp. 9–19.
- Zhubanov B.A., E.O. Batyrbekov, R.M. Iskakov. Polimernye materialy s lechebnym dejstviem. Almaty: «Kompleks», 2000. 220 p.
- Mizina P.G i dr. Vvedenie lekarstvennyx veshhestv cherez kozhu dostizheniya i perspektivy (obzor) // *VESTNIK VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmaciya.* 2004. pp. 176–183.
- Osikov M.V. Analiz e'fferentnyx svojstv ceruloplazmina i al'fa-1-kislogo glikoproteina pri e'ksperimental'nom peritonite / M.V. Osikov, L.V. Krivoxizhina, A.V. Mal'cev // *E'fferentnaya terapiya.* 2006. T. 12, no. 4. pp. 36–39.
- Osikov M.V. Vliyanie al'fa-1-kislogo glikoproteina na processy svobodnoradikal'nogo okisleniya pri e'ksperimental'noj pechenochnoj nedostatochnosti / M.V. Osikov // *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i mediciny.* 2007. T. 144, no. 7. pp. 29–31.
- Osikov M.V. Vliyanie lokal'nogo primeneniya e'pidermal'nogo faktora rosta na vrozhdennyj immunitet i kletochnyj sostav ochaga povrezhdeniya pri e'ksperimental'noj termicheskoj travme / M.V. Osikov, L.F. Telesheva, A.G. Lixacheva // *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i mediciny.* 2014. T. 157, no. 3. pp. 280–283.
- Osikov M.V. K voprosu o mexanizme vliyaniya e'ritropoe'tina na affektivnyj status u bol'nyx xronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'yu, naxodyashhixsya na gemodialize / M.V. Osikov, K.V. Axmatov, A.A. Fedosov // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012. no. 7–1. pp. 140–145.
- Osikov M.V. Rol' orozomukoida v regulyacii aktivnosti sistem plazmennogo proteoliza pri e'ksperimental'noj pochechnoj nedostatochnosti / M.V. Osikov // *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i mediciny.* 2009. T. 148, no. 7. pp. 27–30.
- Osikov M.V. Rol' e'ritropoe'tina v realizacii trombocitar-no-kletochnyx vzaimodejstvij v krovi pri xronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti / M.V. Osikov, T.A. Grigor'ev, A.A. Fedosov // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012. no. 10–2. pp. 285–289.
- Osikov M.V. Sovremennye predstavleniya o gemostaziologicheskix e'ffektax e'ritropoe'tina / M.V. Osikov, T.A. Grigor'ev, A.A. Fedosov // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013. no. 5–1. pp. 196–200.
- Osikov M.V. Uroven' e'ritropoe'tina i immunnyj status organizma u bol'nyx xronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'yu, naxodyashhixsya na gemodialize / M.V. Osikov, L.F. Telesheva, Yu.I. Ageev, A.A. Fedosov // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2013. no. 4; URL: www.science-education.ru/110-9973 (data obrashheniya: 09.12.2014).
- Osikov M.V. E'ritropoe'tin kak regulator e'kspressii trombocitarnyx glikoproteinov / M.V. Osikov, T.A. Grigor'ev, A.A. Fedosov i dr. // *Sovremennye problemy nauki i obra-*

- zovaniya. 2013. no. 1; URL: www.science-education.ru/107-7731 (data obrashheniya: 09.12.2014).
14. Telesheva L.F. Pokazateli vrozhdennogo immuniteta i morfologiya ochaga povrezhdeniya pri e'ksperimental'noj termicheskoj travme / L.F. Telesheva, M.V. Osikov, Lixacheva A.G. // *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012. no. 8–2. pp. 381–386.
 15. Chueshov V.I. Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv. T 2 X.: MTK Kniga; Izdatel'stvo NFAU, 2002. 716 p.
 16. Shapovalov S.G. Sovremennye ranevye pokrytiya v kombustologii «FARMindeks-Praktik» vypusk 8 god 2005 pp. 38–46.
 17. Shtil'man M.I. Polimery mediko-biologicheskogo naznacheniya. Moskva: IKC «Akadem-kniga», 2006. 400 p.
 18. Afacan N.J., Janot L.M., Hancock R.E.W. Host Defense Peptides: Immune Modulation and Antimicrobial Activity In Vivo // *Antimicrobial Peptides and Innate Immunity*. Springer Basel, 2013. pp. 321–358.
 19. Al-Ghoul W.M. et al. Melatonin plays a protective role in postburn rodent gut pathophysiology // *International journal of biological sciences*. 2010. T. 6. no. 3. pp. 282.
 20. Al-Kaisy A. A., Sahib A. S. Role of the antioxidant effect of vitamin E with vitamin C and topical povidone-iodine ointment in the treatment of burns // *Annals of burns and fire disasters*. 2005. T. 18. no. 1. pp. 19.
 21. Bader A., Ebert S., Giri S. et al. Skin regeneration with conical and hair follicle structure of deep second-degree scalding injuries via combined expression of the EPO receptor and beta common receptor by local subcutaneous injection of nanosized rhEPO // *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1227-37. doi: 10.2147/IJN.S28186. Epub 2012 Mar 6.
 22. Bohannon J. et al. FMS-like tyrosine kinase-3 ligand alters antigen-specific responses to infections after severe burn injury // *Shock (Augusta, Ga.)*. 2009. T. 32. no. 4. pp. 435.
 23. Bohr S., Patel S.J., Shen K., Vitalo A.G., Brines M., Cerami A., Berthiaume F., Yarmush M.L. Alternative erythropoietin-mediated signaling prevents secondary microvascular thrombosis and inflammation within cutaneous burns // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 26;110(9):3513-8. doi: 10.1073/pnas.1214099110. Epub 2013 Feb 11.
 24. Caldwell C.C., Hotchkiss R.S. The first step in utilizing immune-modulating therapies: immune status determination // *Crit Care*. 2011. T. 15. no. 1. pp. 108.
 25. Chen Y.J. et al. Alterations of gene expression in failing myocardium following left ventricular assist device support // *Physiological genomics*. 2003. T. 14. no. 3. pp. 251–260.
 26. Cilurzo F., Gennari C.G., Minghetti P. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development // *Expert Opin Drug Deliv*. 2012; 9(1): 33–45.
 27. Dang, J. Erythropoietin prevents reactive oxygen species generation and renal tubular cell apoptosis at high glucose level / J. Dang, R. Jia, Y. Tu // *Biomed. Pharmacother*. 2010. Vol. 64, no. 10. pp. 681–685.
 28. Gevorgian E.G. et al. [Dynamics of the functional status of autonomic nervous system in rats under combined radiation/thermal injury in case of an open burn wound and wound covered by the polymer film] // *Radiatsionnaya biologiya, radioecologiya / Rossiiskaia akademiya nauk*. 2008. T. 49. no. 6. pp. 681–687.
 29. Han X.H., Wen G.Q., Xu L. [Protective effect of melatonin against renal dysfunction following severe burn in rats] // *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue*. 2007. T. 19. no. 12. pp. 721–723.
 30. Hemmila M.R. et al. Topical nanoemulsion therapy reduces bacterial wound infection and inflammation after burn injury // *Surgery*. 2010. T. 148. no. 3. pp. 499–509.
 31. Jeschke M.G. et al. Insulin protects against hepatic damage postburn // *Molecular Medicine*. 2011. T. 17. no. 5–6. pp. 516.
 32. Kim Y.J. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain / Y.J. Kim, Y.W. Jung // *Anat. Cell. Biol*. 2010. Vol. 43, no. 2. pp. 140–149.
 33. Kremer T. et al. High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats // *Journal of burn care & Research*. 2010. T. 31. no. 3. pp. 470–479.
 34. Lawler, P.R. Correcting Anemia in Heart Failure: The Efficacy and Safety of Erythropoiesis-Stimulating Agents / Lawler P.R., Filion K.B., Eisenberg M.J. // *J. Card. Fail*. 2010. Vol. 16. pp. 649–658.
 35. Li X. et al. Heme oxygenase-1 protects against neutrophil-mediated intestinal damage by down-regulation of neutrophil p47phox and p67phox activity and O₂⁻ production in a two-hit model of alcohol intoxication and burn injury // *The Journal of Immunology*. 2008. T. 180. no. 10. pp. 6933–6940.
 36. Maldonado M.D. et al. Melatonin as pharmacologic support in burn patients: A proposed solution to thermal injury-related lymphocytopenia and oxidative damage // *Critical care medicine*. 2007. T. 35. no. 4. pp. 1177–1185.
 37. McPherson, R.J. Erythropoietin for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / R.J. McPherson, S.E. Juul // *Curr. Opin. Pediatr*. 2010. Vol. 22, no. 2. pp. 139–145.
 38. Ortega M. R., Ganz T., Milner S. M. Human beta defensin is absent in burn blister fluid // *Burns*. 2000. T. 26. no. 8. pp. 724–726.
 39. Pan S.C. et al. Angiogenin expression in burn blister fluid: Implications for its role in burn wound neovascularization // *Wound Repair and Regeneration*. 2012. T. 20. no. 5. pp. 731–739.
 40. Parihar A. et al. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury // *Burns*. 2008. T. 34. no. 1. pp. 6–17.
 41. Parihar A., Vaccaro P., Ghafourifar P. Nitric oxide irreversibly inhibits cytochrome oxidase at low oxygen concentrations: Evidence for inverse oxygen concentration-dependent peroxynitrite formation // *IUBMB life*. 2008. T. 60. no. 1. pp. 64–67.
 42. Penn J.W., Grobbelaar A.O., Rolfe K.J., The role of the TGF-β family in wound healing, burns and scarring: a review, *Int JBurns Trauma*, 2012, 2(1):18–28.
 43. Ravat F. et al. La brûlure: une pathologie inflammatoire // *Pathologie Biologie*. 2011. T. 59. no. 3. pp. e63–e72.
 44. Ritesh Kumar and Anil Philip. Modified Transdermal Technologies: Breaking the Barriers of Drug Permeation via the Skin. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, March 2007; 6 (1): 633–644.
 45. Sahib A.S., Al-Jawad F.H., Al-Kaisy A.A. Burns, endothelial dysfunction, and oxidative stress: the role of antioxidants // *Annals of burns and fire disasters*. 2009. T. 22. no. 1. pp. 6.
 46. Sahib A.S., Al-Jawad F.H., Alkaisy A.A. Effect of antioxidants on the incidence of wound infection in burn patients // *Annals of burns and fire disasters*. 2010. T. 23. no. 4. pp. 199.
 47. Sener G. et al. Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs // *Burns*. 2005. T. 31. no. 5. pp. 587–596.
 48. Shalom A., Kramer E., Westreich M., Protective effect of human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on zone of stasis survival in burns in rats, *Ann PlastSurg*, 2011, 66(6): 607–609.
 49. Shupp J.W. et al. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression // *Journal of Burn Care & Research*. 2010. T. 31. no. 6. pp. 849–873.
 50. Stoilova Y.D. et al. Immunological and microbiological investigations of patients with burn injuries // *Folia Med.(Plovdiv)*. 2007. T. 49. pp. 49–58.

Рецензенты:

Волчегорский И.А., д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск;

Цейликман В.Э., д.б.н., заведующий кафедрой биологической химии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 09.12.2014.

УДК 616.24-003.661:616-091.8

ДЕНДРИФОРМНАЯ ЛЁГочНАЯ ОССИФИКАЦИЯ КАК ФОРМА ПНЕВМОКОНИОЗА НА ФОНЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Разумов В.В., Бондарев О.И.

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»
Минздрава России, Новокузнецк, e-mail: razumov2@rambler.ru

Дискуссионная статья посвящена анализу данных литературы по проблеме лёгочной оссификации с описанием собственного наблюдения у шахтёра, включающего иммуногистохимическое исследование лёгочного биоптата на феномен эпителиально-мезенхимальной трансформации. Развитие зон лёгочного фиброза, локализация костной ткани преимущественно в этих зонах, периостальное расположение угольной пыли и гетеротопический характер оссификации, предполагающей избыточность морфогенетической реакции клеток фибропластического фенотипа, свойственную пневмокониозам, рассматривается аргументацией в пользу лёгочной оссификации как формы пневмокониоза в случае сочетания её с воздействием на организм повышенной запылённости. Выявление в бронхиальном эпителии и клетках зон лёгочного фиброза виментина как маркера менее дифференцированного состояния клеток мезенхимальной природы указывает на причастность к фиброзу не резидентных прогениторных клеток лёгких или циркулирующих стволовых клеток костно-мозгового происхождения, а специализированных эпителиальных клеток бронхов, изменивших свой фенотип в процессе эпителиально-мезенхимальной трансформации. Делается предположение о том, что лёгочная оссификация в целом и у работников пылевых профессий в частности, проходящая под маской кальцификации лёгких, встречается чаще, чем это принято считать.

Ключевые слова: дендрiformная лёгочная оссификация, пневмокониоз, эпителиально-мезенхимальная трансформация, виментин, шахтёры

DENDRIFORM PULMONARY OSSIFICATION AS PNEUMOCONIOSIS AND EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION

Rasumov V.V., Bondarev O.I.

Novokuznetsk State Institute of Physicians Advanced Training of the Russian Federation, Novokuznetsk,
e-mail: razumov2@rambler.ru

The debatable article is devoted to the analysis of the literature on the problem of pulmonary ossification and a description of the own observations of the miner, that includes an immunohistochemical research of the lung biopsy on the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition. A development of pulmonary fibrosis areas, a localization of bone mainly in these areas, a periosteal location of the coal dust and a heterotopic character of the ossification, that suggests a redundancy a morphogenetic reaction of cells of the fibroblastic phenotype that characterizes pneumoconiosis, is considered as an arguments in favor of ossification as a manifestation of coal worker pneumoconiosis. The identification of the vimentin as a marker of the less differentiated state of cells of the mesenchymal affiliation in the bronchial epithelium and cells of zones of pulmonary fibrosis indicates involvement to coal worker pneumoconiosis of specialized epithelial cells of the bronchi, which changed their phenotype but not of resident progenitor cells of lung or circulating stem cells of the bone marrow origin.

Keywords: dendriform pulmonary ossification, pneumoconiosis, epithelial-mesenchymal transition, vimentin, miners (coal-workers)

Лёгочная оссификация (ЛО) – развитие в лёгких костной ткани (*resp.* – понятие «кость» и «костная ткань» здесь и далее будут употребляться как синонимы) с или без очагов миелопоэза – до настоящего времени привлекает к себе внимание только своей редкостью и неясностью механизма развития. В мировой литературе описано по разным авторам от 140 до 200 случаев этой патологии. В отечественной литературе за последние десятилетия опубликовано пять описаний авторских наблюдений лёгочного окостенения [3, 8, 10, 11, 13] и три обзора по проблеме лёгочных кальци- и оссификаций [6, 8, 13].

Неясность патогенетических представлений объясняет описание лёгочной осси-

фикации то вместе с кальцификацией (кальциноз, обызвествление) лёгких, поскольку обоим состояниям свойственно отложение кальция в тканях [15, 18], то в группе болезней накопления вместе с амилоидозом и протеинозом лёгких [12]. Порой признание патогенетической содружественности кальци- и оссификации доходит до трактовки лёгочной оссификации как естественно-го продолжения кальцификации [18]. Эта точка зрения созвучна представлениям исследователей прошлых лет, объединявших кальцификацию и оссификацию лёгких в группу известковых дистрофий и полагавших, что процесс обызвествления ткани вообще способствует метапластическому образованию в ней костной ткани [1].

Лёгочная оссификация в зарубежной литературе описывается чаще как дендриформная (ветвистая, древовидная, кораллоподобная) ЛО [17, 20, 23, 27, 31, 35, 40, 42], в отечественной – как остеопластическая пульмопатия [3, 6, 8, 10, 11]. Встречаются и другие дефиниции этой патологии – «диффузная», «идиопатическая диссеминированная», «гетеротопическая» ЛО.

В настоящее время имеется достаточно оснований отказаться от критерия отложения кальция в тканях как сущностного для объединения лёгочных кальци- и оссификации и трактовать ЛО феноменом, принципиально отличающимся от кальциноза лёгких.

Лёгочная кальцификация относится к области метаболических нарушений кальций-фосфорного обмена на уровне либо целостного организма, либо клеток. Многочисленность причин гомеостатических и/или внутриклеточных нарушений этого обмена объясняет разнообразие форм лёгочного кальциноза [15, 16]. Только торакальный (альвеолярный, лёгочный) микролитиаз как одна из его форм остаётся необъяснённым с точки зрения метаболических нарушений.

ЛО как процесс образования костной ткани относится к явлениям цито- и гистогенеза соединительной ткани. Её развитие подчиняется закономерностям формирования тканей и детерминации путей клеточной дифференциации, в данном случае выходящих за рамки онтогенетического развития, поскольку она носит гетеротопический характер и неизбежно должна быть сопряжена с процессом метаплазии, то есть с феноменом превращения специализированных клеток одного типа в гистогенетически другой тип клеток.

Эмпирические наблюдения о метапластическом образовании костной ткани в зонах воспаления и фиброза до последней четверти минувшего столетия схематизированно объяснялись развитием костной ткани из камбиальных клеток, из клеток мезенхимального резерва, оставшихся в ткани с периода эмбрионального развития и по непонятным причинам уклоняющихся во взрослом организме в сторону остеопластического вместо фибропластического развития. Выражение «метапластическое образование» костной ткани в лёгких того периода имело метафорический, иносказательный характер, поскольку метаплазия клеток лёгочной ткани как высоко специализированных считалась, исключая онкологическую ситуацию, невозможной [2]. «...даже в пределах обширной, сборной группы эпителиальных тканей у позвоночных не бывает взаимопревращений кожного и кишечного эпителиев или кишечного и целомическо-

го эпителиев, то есть взаимопревращений тканей. Тем более следует считать окончательно ушедшими в область прошлого представления о превращениях эпителиев в соединительную ткань и обратно, ведущее начало ещё от Вирхова» [9].

Прогресс науки привел к кардинальному пересмотру представлений о специализации клеток, их дифференцировке, трансдетерминации, трансдифференцировке и метаплазии. В настоящее время доказано, что дифференцировка является обратимым процессом, генетическая программа любой клетки любого уровня дифференцировки и специализации доступна перепрограммированию. Нобелевская премия 2012 года по физиологии и медицине была вручена Д. Гёрдону и С. Яманакэ за «открытие возможности перепрограммирования дифференцированных клеток в плюрипотентные».

Физиологические и патогенетические каскады, определяющие вектор клеточной дифференциации клеток и состоящие из про- и противовоспалительных, ростовых факторов, факторов миграции, рецепторов к ним, молекул адгезии и сигнальной трансдукции, регуляторов трансляции (активирующих и ингибирующих) оказались путями, по которым лежащие на поверхности «причины» – нозологии и различные состояния (воспаление, гипоксия, оксидативный стресс, излучения и проч.) – получают доступ к геному, репрессируя одни и экспрессируя другие его участки, тем самым приводя не только к гистогенетически детерминированному развитию клеток, но и к изменению их гистогенетических фенотипов.

Сказанное было доказано на патогенезе фиброзирующих и оссифицирующих заболеваний как в целом [21, 34, 39], так и при патологии системы органов дыхания [19, 25, 33, 41], а также при таких клинически значимых заболеваниях, как гетеротопическая оссификация мягких тканей опорно-двигательного аппарата у обездвиженных пациентов с ожогами, обширными травмами скелета, черепно-мозговыми или спинальными травмами [32, 36, 37] и при прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией [22, 26, 29].

Обнаружившаяся в патогенезе фиброза закономерность гистогенетических превращений оказалась тождественной наблюдающейся в период эмбриогенеза и известной в биологии развития как эпителиально(или эндотелиально)-мезенхимальная трансформация как способа изменения гистогенетического фенотипа клеток путем их дедифференцировки.

В условиях патологии эпителиальные или эндотелиальные клетки под воздействием

механизмов патогенетического каскада также реверсируют в фенотип клеток своих гистогенетических предшественников, то есть в фенотип мезенхимальных клеток [19, 21, 25, 30, 34, 38, 39], гистогенетической потенцией которых является способность образовывать различные диффероны (клеточные линии): фибропластической, мио-хондро-остео- и адипоцитарной направленности. Морфофункциональная гетерогенность фибробластов, объясняемая существованием нескольких гистогенетических линий, объединённых общим термином «популяция фибробластов» [4], расширила круг претендентов на промежуточные и конечные клетки эпителиальной или эндотелиальной трансформации вплоть до мезенхимальных клеток [28].

В клинических условиях эпителиально-мезенхимальная трансформация ЭМТ может быть отслежена при обычной световой микроскопии не только по исчезновению полярности клеток, изменению их внешнего вида, затрудняющих отличие их от фибробластов, но и по выявлению появившейся у них миграционной способности. Иммуногистохимически и иммуноферментативно у реверсируемых эпителиальных клеток начинают обнаруживаться маркёры, свойственные мезенхимальным клеткам. При ЭМТ исчезают многие специфичные для эпителиев белки кератиновой группы, из которых построены промежуточные филаменты, типичные для всех эпителиев. Эти кератины заменяются виментином – белком промежуточных филаментов, типичным для всех клеток мезенхимального происхождения. Мезенхимальные и мезенхиподобные клетки начинают экспрессировать, помимо виментина, другие свои маркёры: немышечный актин, десмин, α -гладкомышечный актин (α -SMA), фибронектин, а также начинают синтезировать коллаген и гликозаминогликаны, указывающие на менее зрелый характер соединительной ткани. Полнота ЭМТ (полная или неполная) зависит, скорее всего, от глубины депрессии генома.

Таким образом, к продукции коллагена, развитию фиброза, мышц, хряща или костной ткани в очагах гетеротопической оссификации в любом месте, в том числе и при ЛО, могут оказаться причастными клетки трёх линий:

- 1) резидентные прогениторные клетки мезенхимального фенотипа;
- 2) пришедшие из костного мозга мезенхимальные стромальные клетки;
- 3) образовавшиеся на месте при ЭМТ мезенхиподобные клетки фибропластической, остеопластической или хондропластической ориентации.

Однако изучение интимных механизмов лёгочного фиброза находится ещё

в стадии накопления фактов [24], а представление о роли ЭМТ в её генезе считается недостаточно изученными [7]. Поэтому в представившемся нам случае лёгочной дендриформной оссификации мы изучили существование при ней феномена ЭМТ. А поскольку представления о патогенезе пневмокониоза остаются дискуссионными [5, 14], мы попутно озадачились вопросом о возможности проявления его в форме ЛО.

Из 119 найденных нами публикаций о ЛО только в двух [3, 42] сообщалось об ассоциации её с пневмокониозом, развившимся от воздействия редкоземельных металлов. Авторы первого из них говорили о сочетании двух нозологий, во второй трактовали оссификацию как осложнение или проявление пневмокониоза.

Приводим описание собственного наблюдения. Мужчина, 1950 г.р., в 1971-2005 годах работал в подземных условиях шахтёром в Кемеровской области в разных профессиях: горнорабочий очистного забоя, подземный электрослесарь, горный мастер. Проходил профосмотры, признавался годным к работе. На предмет профессиональной патологии органов дыхания не обследовался. С 2005 года перестал подвергаться воздействию пылевого фактора. Осенью 2011 года госпитализирован в терапевтическое отделение в связи с болями в голеностопных и коленных суставах, оказавшимися связанными с деформирующим остеоартрозом. Тогда рентгенологически выявлено снижение пневматизации лёгочной ткани в верхних и средних отделах лёгких за счёт резко усиленного лёгочного рисунка с нечёткими контурами, местами сливающимися; деформация лёгочного рисунка по смешанному типу; малоструктурность корней; местами буллёзные вздутия. По СКТ органов грудной клетки с болюсным контрастированием: в лёгких диффузно, практически симметрично обнаруживались участки уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла», чередующиеся с немногочисленными небольшими участками альвеолярной консолидации, на фоне которых отчётливо были видны просветы бронхов; интерстиций был изменён в виде утолщения междольковых перегородок; наибольшая выраженность изменений приходилась на средние отделы; в средостении выявлялись отдельные увеличенные лимфоузлы с максимальным их размером до 14×15 мм. Выявленные изменения в лёгких протекали клинически бессимптомно. Характер заболевания оставался до 2013 года неясным. Предполагался ревматоидный артрит с синдромом Каплана, недифференцированное заболевание соединительной

ткани с поражением суставов и лёгких. Рабочим диагнозом был саркоидоз лимфатических узлов и лёгких, в связи с чем проводилась стероидная терапия. СКТ органов грудной клетки в апреле 2013 – практически без существенной динамики. В связи с неясностью клинической ситуации и неэффективностью стероидной терапии пациенту в апреле 2013 года в туберкулезном отделении выполнена диагностическая торакотомия слева с краевой резекцией лёгкого.

Макроскопически во время операции были выявлены участки уплотнения ткани лёгкого; в резецированном участке размером 4×2×2 см определялась зона уплотнения лёгочной ткани 1,5×2,0 см местами каменной плотности с отложениями угольной пыли; на разрезе зона уплотнения была частично кальцинированной. При световой микроскопии в зоне уплотнения диффузно обнаруживались многочисленные костные балки в виде одиночных структур или их скоплений (рис. 1). Последние располагались среди зон перибронхиального или

периваскулярного склероза, а также между участками бронхиально-респираторной ткани лёгких с её сдавлением и атрофией, в том числе и внутриальвеолярно. Костные балки содержали элементы клеточного костного мозга или жировую ткань. Наличие в костных балках клеток хондроидного типа свидетельствовало тем не менее о несовершенном остеогенезе. Таким образом, выявленные изменения не оставляли сомнения в принадлежности их к ЛО.

Аргументациями в пользу феномена ЭМТ при световой микроскопии являлись, во-первых, фибробластоподобные клетки среди бронхиального эпителия и, во-вторых, данные иммуногистохимического исследования, выполненного по методике мультимерной безбиотиновой системы детекции – REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB (Производитель – Spring Bioscience, США). Оно выявило антитела к виментину как у отдельных клеток бронхиального эпителия (рис. 2), так и у клеток, располагавшихся в зоне фиброза (рис. 3).

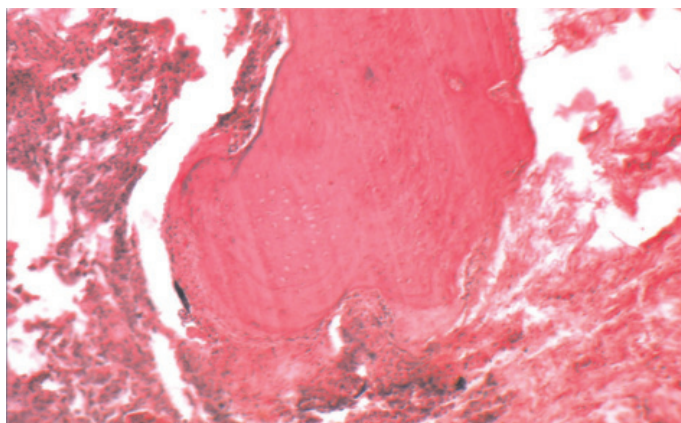


Рис. 1. Компактная кость в окружении угольной пыли в зоне фиброза (справа) и в респираторной структуре лёгкого (слева); в кости определяются хондроидные элементы (внизу) и очаг миелопоэза (вверху); ×100; окраска гематоксилином и эозином

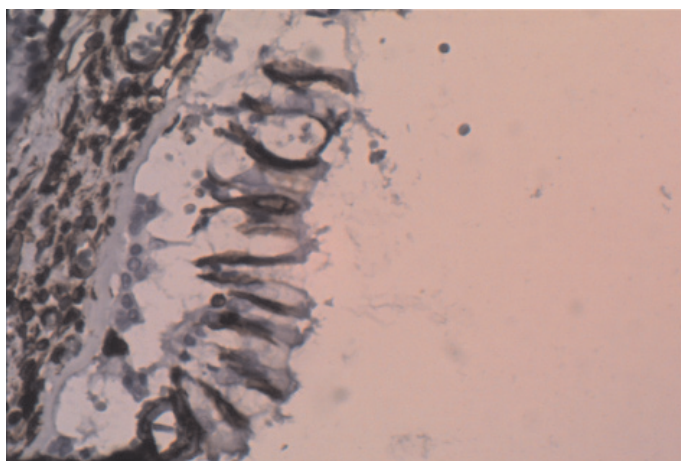


Рис. 2. Экспрессия виментина в эпителии бронха; ×400

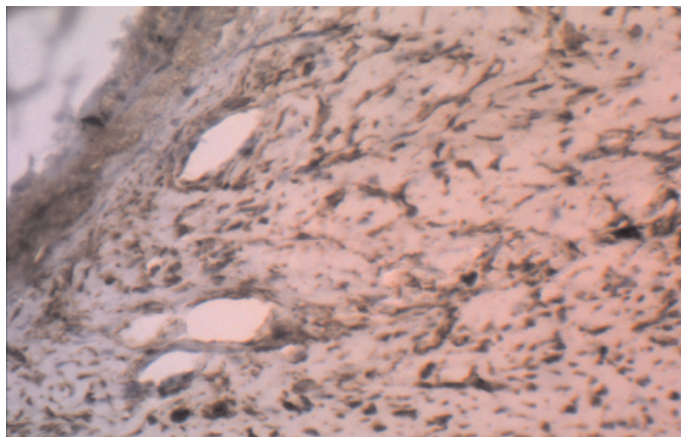


Рис. 3. Экспрессия виментина в недифференцированных клетках соединительной ткани в зоне перибронхиального склероза; $\times 100$

Результаты исследования однозначно указывали на феномен ЭМТ, который мы считаем причастным и к интерстициальному фиброзу, и к развитию ЛО. Но и фиброз, и ЛО мы трактуем как проявление пневмокониотического процесса, исходя из современных представлений о гетеротопической оссификации как феномена трансформации прогениторных мезенхимальных клеток в остеобласты и об ЛО как частном его (феномена) случае, при котором клетки остеогенной ориентации образуются путём ЭМТ.

В представленном нами случае значительная запылённость лёгких угольно-породной пылью, содержащей двуокись кремния и облигатно запускающей макрофагальное воспаление, в свою очередь неизбежно являющего триггером для всех клеток, а также локализация этой пыли в зонах оссификации позволяют говорить о причастности её к развитию и ЭМТ, и остеогенной направленности ответной реакции образовавшихся при ней мезенхимоподобных клеток. Аргументацией пневмокониотической трактовки выявленной оссификации является, помимо её локализации в зонах, содержащих угольную пыль, морфологическая избыточность ответной реакции соединительной ткани. Для гетеротопических оссификаций, являющихся клинической проблемой, таких как прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, оссификация крупных суставов у ортопедически или неврологически обездвиженных больных, характерна, помимо их биологической неуместности, ещё и морфологическая неуместность (избыточность) соединительнотканых разрастаний. Но избыточность образования коллагеновых волокон характерна и для пневмокониозов, особенно узелковых его форм, в ко-

торых она резко контрастирует со слабым развитием соединительной ткани в случаях запылённости лёгких интактной пылью.

Данные литературы и собственное наблюдение, несмотря на его единичность, в сочетании с отсутствием специфических для ЛО рентгенологических признаков и возможностью её клинически бессимптомного течения дают основание предполагать её более широкую распространённость, которая у работников пылевых профессий может протекать под маской кальцификации лёгких, являясь, по сути дела, формой пневмокониоза.

Список литературы

1. Абрикосов А.И., Струков А.И. Патологическая анатомия. Часть I. Общепатологические процессы. – М.: Медгиз, 1953. – С. 141–144.
2. Алов И.А., Брауде А.И., Аспиз М.Е. Основы функциональной морфологии клетки. – М.: Медицина, 1966. – С. 379–396.
3. Бердников Р.В., Филатов Е.А., Баженов А.В. и др. Клиническое наблюдение остеопластической пневмопатии // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 114–115.
4. Бозо И.Я., Деев Р.И., Пинаев Г.П. Фибробласт – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимального происхождения? // Цитология. – 2010. – Т. 52. – № 2. – С. 99–109.
5. Величковский Б.Т. Патогенетическая классификация профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием фиброгенной пыли // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 93–101.
6. Гольдштейн В.Д. Остеопластическая пневмопатия // Болезни органов дыхания / под ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 1990. – С. 538–542.
7. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Першина О.В. и др. Стволовые и прогениторные клетки в патогенезе пневмофиброза // Патогенез. – 2013. – Т. 11. – № 1. – С. 36–51.
8. Илькович И.И. Остеопластическая пневмопатия // Интерстициальные заболевания лёгких. Руководства для врачей / под ред. И.И. Ильковича, А.Н. Кокосова. – СПб.: Нормиздат, 2005. – С. 465–469.

9. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). – Л.: Медицина, 1971. – 432 с.
10. Непомнящая Е.М., Мороз М.С., Дюжиков А.А. Osteoplasticкая пневмопатия при митральном стенозе // Арх. пат. – 1983. – Т. 45. – № 3. – С. 82–84.
11. Новикова Л., Двораковская И., Сперанская А. Osteoplasticкая пневмопатия // Врач. – 2010. – № 7. – С. 66–68.
12. Новикова Л.Н., Илькович М.М. Болезни накопления // Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей / под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – СПб.: Нормиздат; 2005. – С. 451–459.
13. Постникова Л.Б., Башенко М.А., Коротаева Л.А. и др. Редкий случай диффузной ossификации лёгких // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 116–119.
14. Разумов В.В., Бондарев О.И. Методологические проблемы изучения пневмоконоза и пылевого бронхита: прошлое и настоящее. – Новокузнецк, 2012. – 160 с.
15. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Бубнова Н.И. Кальцификация и ossификация лёгких // Арх. пат. – 2011. – № 5. – С. 16–18.
16. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981. – С. 203–210.
17. Abe J., Oura H., Niikawa H. et al. Dendriform pulmonary ossification: unusual cause of spontaneous pneumothorax // Thorax. – 2014 – Vol. 69. – № 1. – P. 97–98.
18. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT, Schwarz MI. Calcium deposition with or without bone formation in the lung // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 1654–69.
19. Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K. et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 43. – P. 161–172.
20. Joines R.W., Roggli V.L. Dendriform pulmonary ossification. Report of two cases with unique findings // Am. J. Clin. Pathol. – 1989. – Vol. 91. – P. 398–402.
21. Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis // J. Clin. Invest. – 2003. – № 112. – P. 1776–1784.
22. Kaplan F.S., Shen Q., Lounev V. et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) // J. Bone Miner. Metab. – 2008. – № 26. – P. 521–530.
23. Kato T., Ishikawa K., Kadoya M. et al. Spontaneous pneumothorax in a patient with dendriform pulmonary ossification: report of a case // Surg. Today. – 2012. – Vol. 42. – № 9. – P. 903–908.
24. Kim D.S. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias // Jr. Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3. – № 4. – P. 285–92.
25. Kim K.K., Kugler M.C., Wolters P.J. et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – № 35. – P. 13180–13185.
26. Lounev V.Y., Ramachandran R., Wosczyzna M.N. et al. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletal ossification // J. Bone Joint. Surg. Am. – 2009. – № 91. – P. 652–663.
27. Martinez J.B., Ramos S.G. Dendriform pulmonary ossification // Lancet. – 2013. – Vol. 382. – P. e22.
28. Medici D., Kalluri R. Endothelial-mesenchymal transition and its contribution to the emergence of stem cell phenotype // Semin. Cancer Biol. – 2012. – Vol. 22. – № 5–6. – P. 379–84.
29. Medici D., Olsen B.R. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification // J. Bone Miner. Res. – 2012. – Vol. 27. – № 8. – P. 1619–1622.
30. Medici D., Shore E.M., Lounev V.Y. et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells // Nat. Med. – 2010. – № 16. – P. 1400–6.
31. Müller K.M., Friemann J., Stichnoth E. Dendriform pulmonary ossification // Res. Pract. – 1980. – Vol. 168. – № 1–3. – P. 163–172.
32. Nelson E.R., Wong V.W., Krebsbach P.H. et al. Heterotopic ossification following burn injury: the role of stem cells // J. Burn. Care. Res. – 2012. – Vol. 33. – № 4. – P. 463–470.
33. Peros-Golubicic T., Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: An unusual interstitial lung disease // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2008. – № 14. – P. 488–492.
34. Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders // Am. J. Pathol. – 2011. – Vol. 179. – № 3. – P. 1074–1080.
35. Reddy T.L., von der Thüsen J., Walsh S.L. Idiopathic dendriform pulmonary ossification // J. Thorac. Imaging. – 2012. – Vol. 27. – № 5. – P. 108–110.
36. Reznik J.E., Biros E., Marshall R et al. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia // J. Muscl. & Neur. Interactions. – 2014. – Vol. 14. – № 1. – P. 19–28.
37. Suda R.K., Billings P.C., Egan K.P. et al. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation // Stem Cells. – 2009. – № 27. – P. 2209–2219.
38. Susienka M.J., Medici D. Vascular endothelium as a novel source of stem cells for bioengineering // Biomater. – 2013. – Vol. 3. – № 3. – P. e24647-1–3.
39. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y. et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease // Cell. – 2009. – № 139. – P. 871–890.
40. Trejo O., Xaubert A., Marin-Arguedas A. et al. Dendriform pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis // Arch. Bronconeumol. – 2002. – Vol. 38. – № 8. – P. 399–400.
41. Willis B.C., duBois R.M., Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – № 3. – P. 377–382.
42. Yoon H.K. Dendriform pulmonary ossification in patient with rare earth pneumoconiosis / H.K. Yoon, H.S. Moon, S.H. Park et al. // Thorax. – 2005. – Vol. 60. – № 8. – P. 701–3.

References

1. Abrikosov A.I., Strukov A.I. Patologicheskaya anatomiya. Chast I. Obshepatologicheskie processy. M.: Medgiz, 1953. pp. 141–144.
2. Alov I.A., Braude A.I., Aspiz M.E. Osnovy funktsional'noy morfologii kletki. M.: Medicina, 1966. pp. 379–396.
3. Berdnikov R.V., Filatov E.A., Bazhenov A.V. i dr. Klinicheskoe nabljudenie osteoplasticheskoy pnevmopatii // Ural'skij medicinskij zhurnal. 2013, no. 2, pp. 114–115.
4. Bozo I.Ja., Deev R.I., Pinaev G.P. Fibroblast specializirovannaja kletka ili funktsional'noe sostojanie kletok mezenhimal'nogo proishozhdenija? // Citologija. 2010, T. 52, no. 2, pp. 99–109.
5. Velichkovskij B.T. Patogeneticheskaja klassifikacija professional'nyh zabolovaniy organov dyhanija, vyzvannyh vozdeystviem fibrogennoj pyli // Pul'monologija. 2008, no. 4, pp. 93–101.
6. Gol'dshtejn V.D. Osteoplasticheskaja pnevmopatiya // Bolezni organov dyhanija / Pod red. N.R. Paleeva. M.: Medicina, 1990. pp. 538–542.
7. Dygaj A.M., Skurihin E.G., Pershina O.V. i dr. Stvolovye i progenitornye kletki v patogeneze pnevmofibroza // Patogenez. 2013, T. 11, no. 1, pp. 36–51.
8. Il'kovich I.I. Osteoplasticheskaja pnevmopatiya // Interstitial'nye zabolovaniya l'jogkih. Rukovodstva dlja vrachej / Pod red. I.I. Il'kovicha, A.N. Kokosova. SPb.: Normizdat, 2005. pp. 465–469.
9. Knorre A.G. Jembrional'nyj gistogenez (morfolicheskie ocherki). L.: Medicina, 1971. 432 p.
10. Nepomnjashhaja E.M., Moroz M.S., Djuzhikov A.A. Osteoplasticheskaja pnevmopatiya pri mitral'nom stenoze // Arh. pat. 1983, T. 45, no. 3, pp. 82–84.
11. Novikova L., Dvorakovskaja I., Speranskaja A. Osteoplasticheskaja pnevmopatiya // Vrach. 2010, no 7, pp. 66–68.

12. Novikova L.N., Ilkovich M.M. Bolezni nakopleniya // Intersticialnye zabolovaniya legkih. Rukovodstvo dlya vrachev / Pod red. M.M. Ilkovicha, A.N. Kokosova. SPb.: Normizdat; 2005. pp. 451–459.
13. Postnikova L.B., Bashhenko M.A., Korotaeva L.A. i dr. Redkij sluchaj diffuznoj ossifikacii ljogkih // Pul'monologija. 2014, no. 1, pp. 116–119.
14. Razumov V.V., Bondarev O.I. Metodologicheskie problemy izuchenija pnevmokonioza i pylevogo bronhita: proshloe i nastojashhee. Novokuzneck, 2012. 160 p.
15. Samsonova M.V., Chernjaev A.L., Bubnova N.I. Kal'cifkacija i ossifikacija ljogkih // Arh. pat. 2011, no. 5, pp. 16–18.
16. Serov V.V., Shehter A.B. Soedinitelnaya tkan (funkcionalnaya morfologiya i obschaya patologiya). M.: Medicina, 1981. pp. 203–210.
17. Abe J., Oura H., Niikawa H. et al. Dendriform pulmonary ossification: unusual cause of spontaneous pneumothorax // Thorax. 2014 Vol. 69. no. 1. pp. 97–98.
18. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT, Schwarz MI. Calcium deposition with or without bone formation in the lung // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2002. Vol. 165. pp. 1654–69.
19. Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K. et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2010. Vol. 43. pp. 161–172.
20. Joines R.W., Roggli V.L. Dendriform pulmonary ossification. Report of two cases with unique findings // Am. J. Clin. Pathol. 1989. Vol. 91. pp. 398–402.
21. Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis // J. Clin. Invest. 2003. no. 112. pp. 1776–1784.
22. Kaplan F.S., Shen Q., Lounev V. et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) // J. Bone Miner. Metab. 2008. no. 26. pp. 521–530.
23. Kato T., Ishikawa K., Kadoya M. et al. Spontaneous pneumothorax in a patient with dendriform pulmonary ossification: report of a case // Surg. Today. 2012. Vol. 42. no. 9. pp. 903–908.
24. Kim D.S. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias // Jr. Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. Vol. 3. no. 4. pp. 285–92.
25. Kim K.K., Kugler M.C., Wolters P.J. et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. no. 35. pp. 13180–13185.
26. Lounev V.Y., Ramachandran R., Wosczyzna M.N. et al. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletal ossification // J. Bone Joint. Surg. Am. 2009. no. 91. pp. 652–663.
27. Martinez J.B., Ramos S.G. Dendriform pulmonary ossification // Lancet. 2013. Vol. 382. pp. e22.
28. Medici D., Kalluri R. Endothelial-mesenchymal transition and its contribution to the emergence of stem cell phenotype // Semin. Cancer Biol. 2012. Vol. 22. no. 5–6. pp. 379–84.
29. Medici D., Olsen B.R. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification // J. Bone Miner. Res. 2012. Vol. 27. no. 8. pp. 1619–1622.
30. Medici D., Shore E.M., Lounev V.Y. et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells // Nat. Med. 2010. no. 16. pp. 1400–6.
31. Müller K.M., Friemann J., Stichnoth E. Dendriform pulmonary ossification // Res. Pract. 1980. Vol. 168. no. 1–3. pp. 163–172.
32. Nelson E.R., Wong V.W., Krebsbach P.H. et al. Heterotopic ossification following burn injury: the role of stem cells // J. Burn. Care. Res. 2012. Vol. 33. no. 4. pp. 463–470.
33. Peros-Golubicic T., Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: An unusual interstitial lung disease // Curr. Opin. Pulm. Med. 2008. no. 14. pp. 488–492.
34. Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders // Am. J. Pathol. 2011. Vol. 179. no. 3. pp. 1074–1080.
35. Reddy T.L., von der Thüsen J., Walsh S.L. Idiopathic dendriform pulmonary ossification // J. Thorac. Imaging. 2012. Vol. 27. no. 5. pp. 108–110.
36. Reznik J.E., Biros E., Marshall R et al. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia // J. Muscl. & Neur. Interactions. 2014. Vol. 14. no. 1. pp. 19–28.
37. Suda R.K., Billings P.C., Egan K.P. et al. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation // Stem Cells. 2009. no. 27. pp. 2209–2219.
38. Susienka M.J., Medici D. Vascular endothelium as a novel source of stem cells for bioengineering // Biomatter. 2013. Vol. 3. no. 3. pp. e24647-1-3.
39. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y. et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease // Cell. 2009. no. 139. pp. 871–890.
40. Trejo O., Xaubet A., Marin-Arguedas A. et al. Dendriform pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis // Arch. Bronconeumol. 2002. Vol. 38. no. 8. pp. 399–400.
41. Willis B.C., duBois R.M., Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. no. 3. pp. 377–382.
42. Yoon H.K. Dendriform pulmonary ossification in patient with rare earth pneumoconiosis / H.K. Yoon, H.S. Moon, S.H. Park et al. // Thorax. 2005. Vol. 60. no. 8. pp. 701–3.

Рецензенты:

Давыдова Е.В., д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск;

Серебряков П.В., д.м.н., профессор, зав. терапевтическим отделением Института общей и профессиональной патологии, ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана», г. Мытищи;

Войцеховский В.В., д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО «Амурская ГМА», г. Благовещенск;

Лахман О.Л., д.м.н., профессор, главный врач клиники ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» Сибирского отделения РАМН, зав. кафедрой профпатологии и гигиены, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», г. Ангарск;

Широков В.А., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих предприятий», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 04.12.2014.

(<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	KH	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

- В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

- Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

- Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

- Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. **Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).**

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание **места работы всех авторов.** (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- Через «личный портфель» автора
- По электронной почте edition@rae.ru

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора» публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одновременно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;
- сведения об авторах;
- копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);
- сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо **обязательно** (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

- копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;
- копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: **ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.**

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков.

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 – инсульта в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS¹Shvarts Y.G., ¹Artanova E.L., ¹Saleeva E.V., ¹Sokolov I.M.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]...

Список литературы

1....

References

1...

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

**Единый формат оформления приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на русском языке)**

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // *Вопр. философии.* – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // *Теплофизика и аэромеханика.* – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // *Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке.* – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.asp?nomers=366> (дата обращения: 17.04.07).

<http://www.nlr.ru/index.html> (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121.html> (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: <http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm> (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на латинице:
На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («/» и «—»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchennykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vozrozhdeniyu: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения – хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы – (не) информативны, избыточны.

Рисунки – приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата

Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключения составляют не переводимые на английский язык наименования фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГОУ ВПО...», «Национальный исследовательский...» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название**. В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:
 Taganrogskiĭ Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
 Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по

объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, 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=hdac5rskb73ae013ofk4g8nrv1>.

(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 «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchennykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011).

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего 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 ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

Оплата издательских расходов составляет:

4700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через **сервис Личный портфель**;

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 3500 рублей (при оплате лично авторами при этом стоимость не зависит от числа соавторов в статье) – при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель.

Просим при заполнении личных данных в Личном портфеле членов РАЕ указывать номер диплома РАЕ.

Оплата от организаций для членов РАЕ и их соавторов – **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. Николаямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:

1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по e-mail: edition@rae.ru.

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

- Для физических лиц – 1150 рублей
 Для юридических лиц – 1850 рублей
 Для иностранных ученых – 1850 рублей

ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	Сч. №	40702810956000004029
	Банк получателя	БИК
Отделение № 8622 Сбербанка России, г. Саратов	к/с	30101810500000000649

НАЗНАЧЕНИЕ ПЛАТЕЖА: «ИЗДАТЕЛЬСКИЕ УСЛУГИ. БЕЗ НДС. ФИО»

Особое внимание обратите на точность почтового адреса с индексом, по которому вы хотите получать издания. На все вопросы, связанные с подпиской, Вам ответят по телефону: 8 (8452)-47-76-77.

По запросу (факс 8 (8452)-47-76-77, E-mail: stukova@rae.ru) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.