

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

БЮЛЛЕТЕНЬ
ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА



№6 (94)

2013

ИРКУТСК

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАМН (Россия, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рукавишников В.С., чл.-корр. РАМН (Россия, Иркутск)

Ответственный секретарь

Карпова Т.Г. (Россия, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Бычков И.В., академик РАН (Россия, Иркутск)

Григорьев Е.Г., чл.-корр. РАМН (Россия, Иркутск)

Долгих В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Колесникова Л.И., чл.-корр. РАМН (Россия, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Сороковиков В.А., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор, (Россия, Иркутск)

Редакционный совет

Артюхов И.П., д.м.н., профессор (Россия, Красноярск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Байгенжин А.К., д.м.н. (Казахстан, Астана); Бишарова Г.И., д.м.н., профессор (Россия, Чита); Говорин А.В., д.м.н., профессор (Россия, Чита); Грассман Дж. Анн, доктор наук, профессор (США, Нью-Йорк); Данчинова Г.А., д.м.н. (Россия, Иркутск); Дубровина В.И., д.б.н. (Россия, Иркутск); Захаренков В.В., д.м.н., профессор (Россия, Новокузнецк); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Козлов В.К., чл.-корр. РАМН (Россия, Хабаровск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (Россия, Улан-Удэ); Лахман О.Л., д.м.н., профессор (Россия, Ангарск); Луценко М.Т., академик РАМН (Россия, Благовещенск); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (Россия, Калининград); Манчук В.Т., чл.-корр. РАМН (Россия, Красноярск); Никитенко Л.Л., д.б.н., профессор (Великобритания, Лондон); Нямдаваа П., академик Монгольской академии наук (Монголия, Улан-Батор); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Савченков М.Ф., академик РАМН (Россия, Иркутск); Салаяев Р.К., чл.-корр. РАН (Россия, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Шмелева Е.А., д.б.н., профессор (Россия, Москва); Янагихара Р., доктор наук, профессор (США, Гавайи).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес редакции: **664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.**

ВСНЦ ЭЧ СО РАМН.

Тел. (3952) 20-98-05, 20-90-48, факс. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС77-47129 от 02 ноября 2011 г.

Основан в 1993 году.

Учредитель – Учреждение Российской академии медицинских наук Восточно-Сибирский научный центр экологии человека Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

Бюллетень включен в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Бюллетень ВСНЦ СО РАМН входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 24347.

Ключевое название: *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra*

Сокращенное название: *Bull. Vost.-Sib. naucn. cent.*

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
SIBERIAN BRANCH

BULLETIN
OF EASTERN-SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER



N6 (94)

2013

IRKUTSK

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Academician of RAMS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rukavishnikov V.S., Corresponding Member of RAMS (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Karpova T.G. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., doctor of medical sciences, professor (Russia, Irkutsk)

Bychkov I.V., Academician of RAMS (Russia, Irkutsk)

Grigoriev E.G., Corresponding Member of RAMS (Russia, Irkutsk)

Dolgikh V.V., doctor of medical sciences, professor (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.I., Corresponding Member of RAMS (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., doctor of medical sciences (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., doctor of medical sciences, professor (Russia, Irkutsk)

Shprakh V.V., doctor of medical sciences, professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., doctor of medical sciences, professor (Russia, Irkutsk)

Editorial Council

Artyukhov I.P., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Krasnoyarsk*); Atshabar B.B., doctor of medical sciences, professor (*Kazakhstan, Almaty*); Baygenzhin A.K., doctor of medical sciences (*Kazakhstan, Astana*); Bisharova G.I., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Chita*); Govorin A.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Chita*); Grossman J. Ann, MD, professor (*USA, New-York*); Danchinova G.A., doctor of medical sciences (*Russia, Irkutsk*); Dubrovina V.I., doctor of biological sciences (*Russia, Irkutsk*); Zakharenkov V.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Novokuznetsk*); Inagikhara R., MD, professor (*USA, Hawaii*); Konstantinov Yu.M., doctor of biological sciences, professor (*Russia, Irkutsk*); Kozlov V.K., Corresponding Member of RAMS (*Russia, Khabarovsk*); Kozhevnikov V.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Ulan-Ude*); Lakhman O.L., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Angarsk*); Lutsenko M.T., Academician of RAMS (*Russia, Blagoveshchensk*); Mazutsava T., MD, professor (*Japan, Chiba*); Makarov L.M., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Moscow*); Malyshev V.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Kaliningrad*); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAMS (*Russia, Krasnoyarsk*); Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (*Mongolia, Ulaanbaatar*); Protopopova N.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Irkutsk*); Savchenkov M.F., Academician of RAMS (*Russia, Irkutsk*); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAMS (*Russia, Irkutsk*); Sergelen O., doctor of medical sciences, professor (*Mongolia, Ulaanbaatar*); Takakura K., MD, professor (*Japan, Tokyo*); Uvarova E.V., doctor of medical sciences, professor (*Russia, Moscow*); Shmeliova E.A., doctor of biological sciences, professor (*Russia, Moscow*)

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of editorial board: 16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003

Presidium of ESSC HE SB RAMS.

Tel. (3952) 20-98-05, 20-90-48, fax. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС77-47129 of 2 November 2011.

The Bulletin has been founded in 1993.

Founder – Eastern-Siberian Scientific Center of Human Ecology of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences (16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003).

Bulletin is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about the Bulletin is published in international question-answering system of periodicals and continued publications "Ulrich's Periodicals Directory".

Bulletin ESSC SB RAMS is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Subscription index 24347.

Key title: Bulletin' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra

Abbreviated key title: Bull. Vost.-Sib. nauchn. cent.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Клиническая медицина	Clinical medicine
<i>Агибалова Т.В., Рычкова О.В., Кузнецов А.Г., Гуревич Г.Л., Потапова Р.К.</i> Динамика когнитивных функций у больных с зависимостью от алкоголя 9	<i>Agibalova T., Rychkova O., Kuznetsov A., Gurevich G., Potapova R.</i> Dynamics of cognitive functions in treatment of alcohol-dependent patients 9
<i>Базарин К.П., Савченко А.А., Александрова Л.И.</i> Изменение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови у квалифицированных спортсменов 16	<i>Bazarin K.P., Savchenko S.A., Alexandrova L.I.</i> Changes in neutrophilic granulocytes functional activity in trained athletes 16
<i>Гус А.И., Хамошина М.Б., Бачурина С.М., Семендяев А.А., Черепанова М.А., Дмитриева Т.Г., Ступин Д.А.</i> Особенности иммунного ответа и цитокинового статуса при варикозной болезни вен малого таза у женщин 19	<i>Gus A.I., Khamoshina M.B., Bachurina S.M., Semendiyev A.A., Cherepanova M.A., Dmitriyeva T.G., Stupin D.A.</i> Immune response and cytokine status at varicose vein disease of pelvis minor in women 19
<i>Гус А.И., Хамошина М.Б., Бачурина С.М., Семендяев А.А., Черепанова М.А., Дмитриева Т.Г., Ступин Д.А.</i> Эффективность иммунокорректирующей терапии при варикозной болезни вен малого таза у женщин 24	<i>Gus A.I., Khamoshina M.B., Bachurina S.M., Semendiyev A.A., Cherepanova M.A., Dmitriyeva T.G., Stupin D.A.</i> Efficacy of immune correcting therapy at varicose vein disease of pelvis minor in women 24
<i>Долгих В.В., Гомелля М.В., Филиппов Е.С., Рычкова Л.В.</i> Изменения в системе физиологических антикоагулянтов при эссенциальной артериальной гипертензии у детей 29	<i>Dolgikh V.V., Gomellya M.V., Filippov E.S., Rychkova L.V.</i> Changes in the system of physiological anticoagulants at arterial hypertension in children 29
<i>Миromanova Н.А.</i> Значение полиморфизма гена интерлейкина-17 (il-17a g-197a, il-17f his161arg) в патогенезе гриппа у детей 33	<i>Miromanova N.A.</i> Value of polymorphism of a gene of interleukin-17 (il-17a g-197a, il-17f his161arg) in a pathogenesis of the influenza IN children 33
<i>Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С., Корякина Л.Б.</i> Сфероцитарность эритроцитов и ее связь с биохимическими, гемостазиологическими и реологическими свойствами крови у больных стенокардией напряжения и гипертонической болезнью 38	<i>Pivovarov Yu.I., Kurilskaya T.E., Sergeyeva A.S., Koryakina L.B.</i> The sphericity of erythrocytes and its communication with biochemical, hemostasis and rheological by properties of blood at the patients with coronary disease and arterial hypertension 38
<i>Приданникова С.А., Никифорова Т.И., Юрьева Т.Н.</i> Влияние ортопедической патологии на прогрессирование миопии у детей 46	<i>Pridannikova S.A., Nikiforova T.I., Yurjeva T.N.</i> Influence of orthopedic pathology on progression of children myopia 46
<i>Прохоренко В.М., Машков В.М., Мамедов А.А., Долгополов В.В.</i> Особенности ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава при пролабировании вертлужного компонента в полость малого таза 49	<i>Prokhorenko V.M., Mashkov V.M., Mamedov A.A., Dolgopолоv V.V.</i> Features of revision hip arthroplasty: prolapse of the acetabular component into the pelvis cavity 49
<i>Рычкова О.В., Соина Н.А., Гуревич Г.Л.</i> Эмоциональный интеллект при шизофрении 59	<i>Rychkova O.V., Soina N.A., Gurevich G.</i> Emotional intelligence in schizophrenia 59
<i>Страмбовская Н.Н.</i> Агрегационная активность тромбоцитов у носителей генетического полиморфизма gpiа(с807т), gpііа (т1565с), gpiβа(с434т), р2гу12(н1/н2), selр(g1087а) тромбоцитарных рецепторов 65	<i>Strambovsкая N.N.</i> Platelet functions in healthy persons with genetic polymorphisms gpiа(с807т), gpііа(т1565с), gpiβа(с434т), р2гу12(н1/н2), selр(g1087а) platelet receptors 65
<i>Тяурская А.С.</i> Частота преэклампсии и ранние специфические метаболические маркеры дизадаптации организма беременных при преэклампсии в условиях Крайнего Севера 71	<i>Tayurskaya A.S.</i> Preeclampsia frequency and early special metabolic markers of dysadaptation of pregnant women with preeclampsia in the Far North 71

Профилактическая медицина

- Абдирасилова А.А.* Диагностические характеристики ПЦР тест-систем при эпизоотологическом обследовании природных очагов чумы Казахстана 74
- Аденинская Е.Е., Горблянский Ю.Ю., Хоружая О.Г.* К вопросу о значимости пресбикузиса при профессиональной потере слуха 82
- Аденинская Е.Е., Горблянский Ю.Ю., Хоружая О.Г.* Сравнительный анализ особенностей профессиональной нейросенсорной тугоухости у работников различных отраслей экономики 87
- Астафьев В.А., Ушкарева О.А., Семенова Н.П.* Загрязнение атмосферного воздуха и заболеваемость населения республики Саха (Якутия) 92
- Астафьев В.А., Самойлова И.Ю., Макаров О.А., Чемезова Н.Н., Анганова Е.В., Духанина А.В., Ушкарева О.А.* Характеристика воды реки Лена и здоровье населения Республики Саха (Якутия) 97
- Табакеев М.В., Максимов С.А., Шаповалова Э.Б., Артамонова Г.В.* Структурирование химических загрязнений атмосферного воздуха и экологическое районирование для оценки здоровья населения крупного промышленного центра 102

Preventive medicine

- Abdirasilova A.A.* Diagnostic capacity of PCR test systems for epizootic study of the plague natural foci of Kazakhstan
- Adeninskaya E.E., Gorblyansky Yu.Yu., Khoruzhaya O.G.* On the importance of professional presbycusis at hearing loss
- Adeninskaya E.E., Gorblyansky J.J., Khoruzhaya O.G.* Comparative analysis of features professional employees sensorineural hearing loss in a variety of sectors
- Astafjev V.A., Ushkareva O.A., Semenova N.P.* Pollution of atmospheric air and incidence of the population of the Republic of Sakha (Yakutia)
- Astafev V.A., Samoilova I.Y., Makarov O.A., Chemezova N.N., Anganova E.V., Dukhanina A.V., Ushkareva O.A.* Characteristic of water of the Lena River and health of the population of the Republic of Sakha (Yakutia)
- Tabakaev M.V., Maksimov S.A., Shapovalova E.B., Arta-monova G.V.* Structure of air chemical pollution and environmental zoning for health assessment in large industrial centre

Организация здравоохранения

- Богородская С.Л., Макарова М.А.* Лаборатория биохимии Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН 108
- Ильин В.П., Андаев Е.И., Балахонov С.В., Носков А.К., Туранов А.О.* Алгоритм классификации муниципальных образований субъекта Российской Федерации, основанный на оценке доверительного интервала заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом (на примере Забайкальского края) 115
- Каськов Ю.Н.* Взаимодействие железнодорожных администраций государств-участников СНГ по санитарной охране территории 122

Organization of public health service

- Bogorodskaya S.L., Makarova M.A.* The biochemistry laboratory of the Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS
- Iljin V.P., Andaev E.I., Balakhonov S.V., Noskov A.K., Turanov A.O.* Algorithm classification of municipal unions of the Russian Federation region based on a confidential interval estimation of tick-borne encephalitis virus incidence (Transbaikalian Krai as an example)
- Kaskov Yu.N.* Interaction of railway administrations of the states-cis participants in sanitary protection of territory

Экспериментальные исследования в биологии и медицине

- Витязева С.А., Старовойтова Т.П., Дубровина В.И., Сорокоумова А.С., Войткова В.В., Николаев В.Б., Татарников С.А., Корытов К.М.* Изменения в иммунокомпетентных органах морских свинок, иммунизированных липополисахаридом *Francisella tularensis* 127
- Гольдапель Э.Г., Миронова Л.В., Афанасьев М.В., Балахонov С.В.* Аллельный полиморфизм генов «домашнего хозяйства» нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных на территории Сибири и Дальнего Востока 132
- Дубровина В.И., Мухтургин Г.Б., Балахонov С.В., Витязева С.А., Старовойтова Т.П., Иванова Т.А., Коновалова Ж.А., Владимировна А.М.* Изучение им-

Experimental researches in biology and medicine

- Vityazeva S.A., Starovoytova T.P., Dubrovina V.I., Sorokoumova A.S., Voitkova V.V., Nikolaev V.B., Tatarnikov S.A., Korytov K.M.* Changes in immunocompetent guinea pigs immunizing with *Francisella Tularensis* lipopolysaccharide
- Goldapel E.G., Mironova L.V., Afanas'ev M.V., Balakhonov S.V.* Allelic polymorphism of atoxigenic *Vibrio Cholerae* strains of housekeeping genes isolated in Siberia and Far East
- Dubrovina V.I., Mukhturgin G.B., Balakhonov S.V., Vityazeva S.V., Starovoytova T.P., Ivanova T.A., Konovalova Zh.A., Vladimirova A.M.* Studying of immunophysiological

мунофизиологических свойств штаммов чумного микроба с различным плазмидным составом	136	properties of <i>Yersinia Pestis</i> strains with various plasmid composition
<i>Карпова Е.А., Щукина О.Г., Бенеманский В.В., Ильина О.П.</i> Патоморфологическая оценка биологического действия препарата нано-селена при токсическом поражении печени	140	<i>Karpova E.A., Sh'ukina O.G., Benemansky V.V., Il'ina O.P.</i> Estimate pathomorphology of nano-selenium biology influence under the poisonous action to the hepart
<i>Козлов С.Н., Николаев В.Б., Марков Е.Ю., Миронова Л.В., Урбанович Л.Я.</i> Протеолитическое расщепление иммуноглобулинов G субклеточными фракциями <i>Vibrio cholerae</i> O1 и O139 серогрупп	145	<i>Kozlov S.N., Nikolaev V.B., Markov E.Yu., Mironova L.V., Urbanovich L.Ya.</i> Proteolytic cleavage of immunoglobulins G by subcellular fractions of <i>Vibrio Cholerae</i> O1 and O139 serougroups
<i>Лактин В.М., Байракова А.Л., Лактин М.В., Алешкин А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А.</i> Модулирование биопленок микробными потенциальными консорциумами человека: концепция расширенного пробиотического компартмента биотопа, прогностические паттерны	149	<i>Lakhtin V.M., Bajrakova A.L., Lakhtin M.V., Aleshkin A.V., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A.</i> Modulation of biofilms by microbial potential consortia of human: conception of extended probiotic compartment of biotope, prognostic patterns
<i>Машанов А.В., Юшков Г.Г., Бенеманский В.В., Филиппова Т.М.</i> Острое отравление этанолом и его комплексное повреждающее действие на функциональные возможности печени	153	<i>Mashanov A.V., Yushkov G.G., Benemansky V.V., Filippova T.M.</i> Acute ethanol poisoning and its complex damaging effect on functionality of the liver
<i>Моторина И.Г., Бенеманский В.В., Юшков Г.Г., Куликов Л.К., Расулов М.М., Щукина О.Г., Малышкина Н.А.</i> Сравнительная морфологическая оценка ранозаживляющего действия при использовании некоторых приемов светолечения (экспериментальное исследование)	158	<i>Motorina I.G., Benemanski V.V., Iushkov G.G., Kulikov L.K., Rasulov M.M., Shukina O.G., Malishkina N.A.</i> Comparative morphological evaluation of the effectiveness of some practices of light therapy in wound healing (experimental testing)
<i>Таран Д.О., Жданова Г.О., Саксонов М.Н., Барчатова О.А., Быбин В.А., Стом Д.И.</i> Влияние гуминовых веществ на тест-объекты	164	<i>Taran D.O., Zhdanova G.O., Saksonov M.N., Barchatova O.A., Bybin V.A., Stom D.I.</i> The effect of humic substances on test-objects

Научные обзоры

Scientific reviews

<i>Агибалова Т.В., Рычкова О.В., Кузнецов А.Г., Гуревич Г.Л., Недобыльский О.В.</i> Алкогольная зависимость, сформированная на фоне нарушений психической адаптации	169	<i>Agibalova T., Rychkova O., Kuznetsov A., Gurevich G., Nedobilsky O.</i> Alcohol dependence is formed on the background of violations of mental adaptation
<i>Горбунов Н.А., Держилев А.П., Сидорова Л.Д.</i> Лучевая диагностика обострений хронической обструктивной болезни легких	177	<i>Gorbunov N.A., Dergilev A.P., Sidorova L.D.</i> Radiological diagnosis of copd exacerbations
<i>Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Марянян А.Ю.</i> Влияние алкоголя на плод и исход беременности. Фетальный алкогольный синдром и фетальный алкогольный спектр нарушений	187	<i>Protopopova N.V., Kolesnikova L.I., Marianian A.Y.</i> The effects of alcohol on the fetus, and pregnancy outcome. Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders
<i>Правила оформления статей в «Бюллетень ВСНЦ СО РАМН»</i>	193	<i>Rules of publication of articles in «Bulletin ESSC SB RAMS»</i>

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.89-008.441.13-08:615.214

Т.В. Агибалова, О.В. Рычкова, А.Г. Кузнецов, Г.Л. Гуревич, Р.К. Потапова

ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ АЛКОГОЛЯ

ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ, Москва

В статье представлены результаты динамики нарушенных когнитивных функций больных алкогольной зависимостью в процессе лечения антипсихотиками. Улучшение когнитивных функций происходит достоверно быстрее у пациентов основной группы, в схему лечения которых был включен атипичный антипсихотик рисперидон. В контрольной группе пациентов, в качестве антипсихотика получавших галоперидол, прослеживается незначительная положительная динамика нарушенных когнитивных функций. Больные, получавшие атипичный антипсихотик, показали повышение показателя комплаентности, отсутствие негативного отношения к проводимой терапии, по сравнению с пациентами, получавшими галоперидол. Наиболее значительно рисперидон влияет на дезорганизацию психической деятельности, восстановление активного внимания, динамические и темповые параметры деятельности, восстановление способности к произвольной регуляции мышления и поведения, критической оценке.

Ключевые слова: рисперидон, когнитивные функции, алкогольная зависимость

DYNAMICS OF COGNITIVE FUNCTIONS IN TREATMENT OF ALCOHOL-DEPENDENT PATIENTS

T. Agibalova, O. Rychkova, A. Kuznetsov, G. Gurevich, R. Potapova

National Scientific Center for Research on Addictions, Moscow

The article describes the results of dynamics of impaired cognitive functions of patients with alcohol dependence who received treatment with antipsychotics. Cognitive functions improve significantly faster in patients of the main group whose treatment included Risperidone, an atypical antipsychotic. There is insignificant positive dynamics of impaired cognitive functions in the group of patients who received Haloperidol as antipsychotic. The patients who received Risperidone have shown improved compliance, lack of negative attitude to the therapy provided as compared with the control group patients. Risperidone's most significant effects include improvement of disorganized psychic activity, recovery of active attention, dynamic and tempo parameters of activity, recovery of the capacity for unconditioned regulation of thinking and behavior, critical assessment.

Key words: Risperidone, cognitive functions, alcohol dependence

Диагностика когнитивных нарушений на ранних этапах лечения больных алкогольной зависимостью, с учетом психического статуса, соматического состояния, всех показаний и противопоказаний, позволяет дифференцированно и максимально индивидуально назначать психофармакотерапию. Это также дает возможность более эффективно использовать весь современный арсенал психотропных средств, не только для предотвращения обострений патологического влечения к алкоголю и формирования стабильной ремиссии, но и для лучшей адаптации больных [3]. В связи с вышесказанным, цель исследования: изучить эффективность применения препарата рисперидон для коррекции когнитивных нарушений у больных алкогольной зависимостью в сравнительном аспекте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 60 больных с установленным диагнозом «зависимость от алкоголя, средняя стадия» (F 10.2), соответствующим критериям МКБ-10, подписавших информированное согласие,

находившихся на стационарном лечении. Все пациенты – мужчины, в возрасте от 26 до 50 лет, средний возраст составил $38,2 \pm 4,2$ года. Из исследования исключались пациенты: с наличием других зависимостей (исключая никотиновую), эндогенных заболеваний, органического заболевания ЦНС до формирования зависимости, ЧМТ с сотрясением головного мозга, с обострением хронических заболеваний.

Терапия алкогольного абстинентного синдрома была стандартизирована, всем больным назначались одни и те же лекарственные препараты, иногда варьировались дозировки. Пациенты получали следующее лечение: дезинтоксикация; *Tab. Carbamazepini* 400 мг в сутки, внутрь, в 4 приема 5–7 дней; *Sol. Diazepamii* 20–40 мг в сутки, в/м, 2 раза в день, витамины B1 и B6.

Все пациенты после купирования алкогольного абстинентного синдрома и комплексного обследования случайным образом разделялись на основную и контрольную группы по 30 человек в каждой.

Наглядно характеристика выборки пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых больных с зависимостью от алкоголя

Параметры	Основная группа (группа 1) (n = 30)	Контрольная группа (группа 2) (n = 30)
Наследственная отягощенность:	22 чел. (73,3 %)	23 чел. (76,7 %)
– алкоголизм отца	18 чел. (60,0 %)	19 чел. (63,3 %)
– алкоголизм матери	7 чел. (23,3 %)	5 чел. (16,7 %)
Длительность заболевания	17,4 ± 3,8 лет	18,2 ± 4,5 лет
Кратность обращения:		
– первично	8 чел. (26,7 %)	6 чел. (20,0 %)
– повторно	22 чел. (73,3 %)	24 чел. (80,0 %)

Таблица 2

Распределение пациентов с зависимостью от алкоголя по уровню полученного образования

Образование	Основная группа (группа 1) (n = 30)	Контрольная группа (группа 2) (n = 30)
высшее	9 (30,0 %)	8 (26,7 %)
незаконченное высшее	3 (10,0 %)	4 (13,3 %)
средне-специальное	13 (43,3 %)	12 (40,0 %)
общее среднее	5 (16,7 %)	6 (20,0 %)

По уровню полученного образования больные распределились следующим образом: высшее образование имели 9 пациентов (30,0 %) основной группы и 8 (26,7 %) – контрольной группы, незаконченное высшее – 3 пациента (10,0 %) основной группы и 4 (13,3 %) – контрольной группы, среднее специальное – 13 пациентов (43,3 %) основной группы и 12 (40,0 %) – контрольной группы, общее среднее – 5 пациентов (16,7 %) основной группы и 6 (20,0 %) – контрольной группы. Таким образом, преобладали пациенты со средне-специальным образованием (табл. 2).

Пациенты основной группы получали рisperидон в дозе от 4 мг с постепенным наращиванием до 6 мг в сутки. В контрольной группе пациенты получали таблетки галоперидола от 3 мг с постепенным наращиванием до 4,5 мг в сутки. Остальная терапия была стандартизирована, в обеих группах одинакова, включала витамины В1, В6, липоевую кислоту. Ноотропная терапия не назначалась.

Важной задачей настоящего исследования стала оценка влияния рisperидона на некоторые когнитивные функции у больных алкогольной зависимостью, в сравнительном аспекте, при сопоставлении с аналогичным действием типичного антипсихотика – галоперидола. Для решения данной задачи мы проводили оценку состояния когнитивной сферы пациентов в динамике: первый раз – после проведения детоксикационной терапии в условиях стационара (4–5-й день пребывания), до назначения рisperидона, второе патопсихологическое обследование проводилось перед выпиской, в среднем на 17–21-й день приема антипсихотиков. В качестве исследовательских методик использовались следующие:

1. Методика 10 слов, традиционная для отечественной патопсихологии. Методика дает возможность построить «кривую запоминания» и оценить объем непосредственной памяти (на основе первого воспроизведения), динамики запоминания, общую продуктивность оперативной памяти, а также продуктивность отсроченного воспроизведения и степень тормозимости следов.

2. «Повторение цифр» – субтест 5 из теста интеллекта Д. Векслера, дает возможность определить объем оперативной памяти и качество активного внимания [4].

3. Таблицы Шульце использовались для исследования темпа сенсомоторных реакций и особенностей внимания [2]. Кроме общего времени, потраченного на выполнение каждой таблицы, мы высчитывали разницу между максимальным и минимальным временем, затраченным обследуемым на поиск каждого 5 чисел (что также фиксировалось), и эту цифру можно использовать как показатель устойчивости – неустойчивости темпа психических процессов.

4. Модификацию теста Тулуз-Пьерона, представляющую собой вариант корректурной пробы и позволяющего оценить показатели скорости сенсомоторных реакций, точности выполнения и, соответственно, концентрации внимания, вероятности возникновения ошибок внимания.

5. Тест «Семантической вербальной беглости» для оценки скорости психических процессов, состояния семантической памяти и регуляторных функций, связанных с лобной корой. Последнее автор отечественной адаптации теста М.В. Алфимова аргументирует так: «генерация списка слов требует

создания стратегии их поиска в памяти, удержания инструкции, торможения повторений и автоматически всплывающих ассоциаций и неподходящих слов, гибкого переключения между субкатегориями» [1].

6. В качестве дополнительной методики, позволяющей оценить отношение к психофармакотерапии, комплаентность пациентов, мы использовали тест DAI-30 [5].

В качестве методов статистической обработки данных использовались методы описательной статистики и сравнительной статистики (U-критерий Манн – Уитни для независимых выборок, T-критерий Стьюдента для зависимых выборок), подсчет производился с помощью пакета статистических программ SPSS for Windows, Standard Version 16.5, Copyright © SPSS Inc., 2006.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных по методике 10 слов свидетельствует о заметной недостаточности объема механической памяти у пациентов обеих групп на этапе выхода из алкогольного абстинентного синдрома, причем данное снижение устойчиво, по уровню идентично в обеих группах. Снижение касается объема непосредственной памяти (первое воспроизведение), способности удерживать повторяемый материал в процессе выполнения задания, то есть оперативной памяти, и продуктивности отсроченного воспроизведения. Анализ частных протоколов позволил также увидеть неравномерность эффективности воспроизведения слов, когда «кривая запоминания» носит пилообразный характер (усредненные данные не позволяет отразить этот феномен). Такая форма кривой запоминания у значительной части пациентов свидетельствует о существенном влиянии фактора истощаемости на результаты запоминания, за которым видится феноменология церебрастении.

В процессе проведения психофармакотерапии удается улучшить эффективность запоминания как непосредственного, так и отсроченного, у пациентов обеих групп, что отражено на рисунке 1.

Однако важно подчеркнуть, что наиболее заметной является положительная динамика эффективности запоминания именно для группы 1 – пациентов, получавших рисперидон. Для наглядности приведем

данные больных из этой подгруппы на отдельном рисунке (рис. 2).

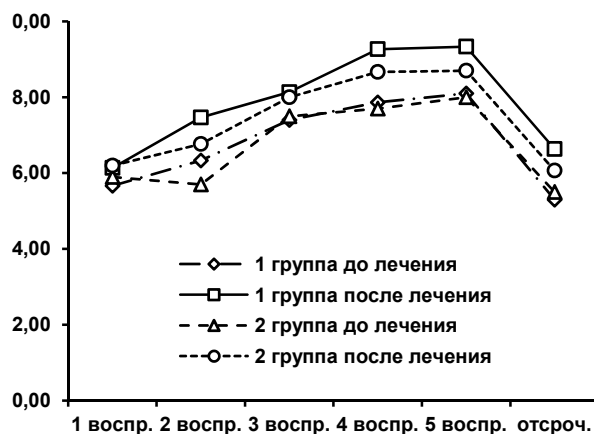


Рис. 1. Исследование памяти в динамике методом запоминания 10 слов.

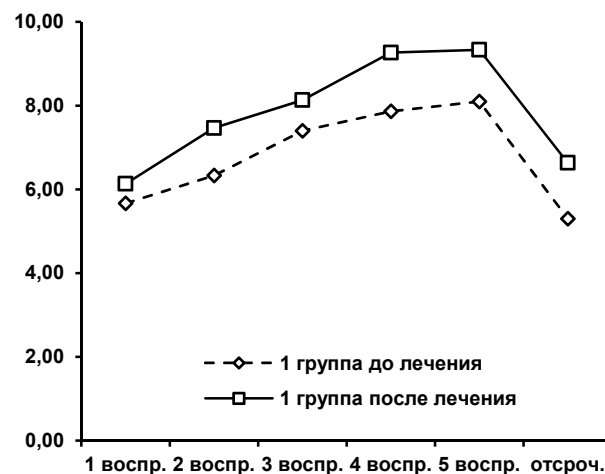


Рис. 2. Исследование памяти в динамике методом запоминания 10 слов у больных, получавших рисперидон.

Для проверки значимости достигнутых изменений была проведена статистическая оценка различий; для такой оценки были необходимы два типа статистических критериев – для независимых выборок (использован U-критерий Манна – Уитни) и для зависимых выборок (T-критерий Стьюдента). Заметим сразу, что результаты методики 10 слов при

Таблица 3

Значимость различий между группами сравнения (методика 10 слов)

Группы сравнения	Значения использованного для сравнения статистического критерия:	Воспроизведение					
		первое	второе	третье	четвертое	пятое	отсроченное
Группа 1 до лечения – после лечения	T-критерий Стьюдента и уровень значимости	-3,3 <i>p</i> < 0,01	-3,9 <i>p</i> < 0,01	-3,4 <i>p</i> < 0,01	-7,4 <i>p</i> < 0,001	-6,5 <i>p</i> < 0,001	-7,3 <i>p</i> < 0,001
Группа 2 до лечение – после лечения	T-критерий Стьюдента и уровень значимости	-	-3,6 <i>p</i> < 0,01	-	-4,8 <i>p</i> < 0,001	-2,7 <i>p</i> < 0,01	-3,2 <i>p</i> < 0,01
Группа 1 после лечения – Группа 2 после лечения	U-критерий Манна – Уитни и уровень значимости	-	226 <i>p</i> < 0,001	-	263 <i>p</i> < 0,01	224 <i>p</i> < 0,001	268 <i>p</i> < 0,01

Примечание: «-» означает отсутствие значимых различий.

проведении первого тестирования для обеих групп практически идентичны и значимо не различаются (поэтому мы не внесли их в таблицу 3), что подтверждает клиническую однородность взятых нами для сравнения групп. Данные оценки значимости различий между группами на завершающем этапе стационарной терапии, а также различий в каждой подгруппе между первым и вторым тестированием приведены в таблице 4.

Для верификации дефицитов оперативной памяти мы оценили данные по субтесту «Повторение цифр», которые приведены в таблице 4.

Эти данные также свидетельствуют в пользу недостаточности способности удерживать информацию в оперативной памяти после выхода пациентов с алкогольной зависимостью из алкогольного абстинентного синдрома, с последующим частичным восстановлением этой способности в результате проведенного лечения. Однако значимое различие между группами 1 и 2 после фармакотерапии, при том, что показатель субтеста выше у больных, получавших рисперидон, свидетельствует в пользу отчетливого положительного влияния данного препарата на восстановление мнестической способности.

Следующим аспектом нашего анализа стали темповые и динамические параметры психической деятельности, а также показатели внимания. Методика Шульте, позволяющая оценить состояние указанных параметров, при первом тестировании выполняется больными с большими затруднениями: налицо общее замедление темпа сенсомоторных реакций, трудности концентрации внимания, его значительные колебания, проявления истощаемости. Временные затраты пациентов на каждую из таблиц заметно выше, нежели обычные в норме 45–50 секунд, что наглядно видно на рисунке 3.

Данные по методике Шульте имеет смысл рассматривать совокупно с результатами теста Тулуз-Пьерона, поскольку здесь более точно можно обсуждать динамику показателей скорости сенсомоторных реакций, точности и концентрации внимания, вероятности возникновения ошибок внимания. В таблице 5 представлены данные по обоим методикам, включая параметр устойчивости внимания (рассчитанные по методике Шульте), причем при описании различий в таблицу вынесены только значимые отличия.



Рис. 3. Усредненные временные затраты на выполнение таблиц 1–5 (сек.) (поиск цифр по таблицам Шульте).

Анализ данных свидетельствует о том, что пациенты с зависимостью от алкоголя обнаруживают весьма существенные нарушения параметров темпа психических процессов с явлениями его общего замедления, неустойчивости, а также недостаточность концентрации внимания, ошибки внимания. Кроме того, возвращаясь к рисунку 3, можно видеть отсутствие у больных улучшения времени выполнения таблиц к концу задания, что обычно для нормы и свидетельствует о легкости автоматизации нового (несложного) навыка, вработываемости; у больных этот эффект нивелируется, по-видимому, истощаемостью и развитием утомления даже при невысокой нагрузке. Психофармакологическое воздействие в сочетании с общеукрепляющим лечением, проводимым в период пребывания больных в стационаре, позволяет частично сгладить выявляемые дефициты. Однако сопоставление эффектов рисперидона с типичным антипсихотиком галоперидолом позволяет заметить ряд особенностей воздействия препаратов. Как видно из таблицы 5, улучшение показателей скорости выполнения заметно выше при использовании рисперидона. Заметим, что в методике Шульте более успешное выполнение задания отражает уменьшение показателя – поскольку речь идет о времени, затраченном на выполнение одной таблицы, тогда как в методике Тулуз-Пьерона, напротив, более эффективное выполнение отражено в увеличении показателя

Данные по методике «Повторение цифр»

Таблица 4

Воспроизведение цифр		В прямом порядке	В обратном порядке	Суммарный балл
Балл группы 1	до проведения терапии	5,5 ± 0,6	3,9 ± 0,6	9,4 ± 1,0
	после терапии	6,8 ± 0,7	4,7 ± 0,8	11,5 ± 1,3
Балл группы 2	до проведения терапии	5,9 ± 0,7	4,0 ± 0,6	9,9 ± 1,0
	после терапии	6,2 ± 0,6	4,3 ± 0,6	10,5 ± 0,6
Сравнение по группе 1	Т-критерий Стьюдента и уровень значимости	-10,1 $p < 0,001$	-5,4 $p < 0,001$	-10,2 $p < 0,001$
	Сравнение по группе 2	-2,2 $p < 0,05$	-2,4 $p < 0,05$	-3,4 $p < 0,01$
Сравнение групп 1 и 2 после лечения		245 $p < 0,001$	317 $p < 0,05$	209 $p < 0,001$

Таблица 5

Показатели внимания и скорости сенсомоторных реакций

Показатели		Таблицы Шульце		Тест Тулуз-Пьерона		
		показатель скорости	показатель устойчивости темпа	показатель скорости	среднее число ошибок	показатель точности
Оценка группы 1	до проведения терапии	70,0 ± 22,1	19,7 ± 9,7	35,6 ± 5,7	2,2 ± 0,8	0,9 ± 0,02
	после терапии	53,3 ± 9,0	10,9 ± 3,5	49,2 ± 4,6	2,8 ± 1,1	0,94 ± 0,02
Оценка группы 2	до проведения терапии	63,2 ± 10,4	15,7 ± 4,6	35,3 ± 7,6	2,2 ± 1,1	0,96 ± 0,02
	после терапии	59,1 ± 1,7	13,3 ± 3,1	39,8 ± 6,3	2,5 ± 1,0	0,94 ± 0,02
Сравнение по группе 1	T-критерий Стьюдента и уровень значимости	5,6 <i>P</i> < 0,001	6,0 <i>p</i> < 0,001	-25,1 <i>p</i> < 0,001	-2,5 <i>p</i> < 0,05	-
Сравнение по группе 2	T-критерий Стьюдента и уровень значимости	2,2 <i>P</i> < 0,05	2,9 <i>p</i> < 0,01	-3,8 <i>p</i> < 0,001	-	-
Сравнение групп после лечения	U-критерий Манна – Уитни и уровень значимости	130 <i>P</i> < 0,001	252 <i>p</i> < 0,01	92,5 <i>p</i> < 0,001	-	-

Таблица 6

Показатели методики «Вербальная беглость»

		Серия 1	Серия 2	Суммарный балл
Оценка группы 1	до проведения терапии	16,9 ± 4,1	13,7 ± 2,5	30,6 ± 6,1
	после терапии	20,7 ± 3,6	16,3 ± 2,6	37,0 ± 5,1
Оценка группы 2	до проведения терапии	18,7 ± 3,7	14,2 ± 3,0	35,3 ± 7,6
	после терапии	18,6 ± 1,6	14,8 ± 2,1	33,3 ± 2,1
Сравнение по группе 1	T-критерий Стьюдента и уровень значимости	-7,5 <i>p</i> < 0,001	-6,7 <i>p</i> < 0,001	-9,8 <i>p</i> < 0,001
Сравнение групп после лечения	U-критерий Манна – Уитни и уровень значимости	273 <i>p</i> < 0,01	277 <i>p</i> < 0,01	271 <i>p</i> < 0,01

скорости – поскольку речь идет о количестве пройденных за единицу времени элементов. В результате психофармакотерапии удалось достичь улучшения показателей устойчивости темпа в обеих группах, что свидетельствует об уменьшении истощаемости и церебрастении; причем этот эффект более очевиден при приеме рисперидона. Последнее подтверждается и значимым снижением числа ошибок внимания у больных, получавших рисперидон, при том, что изменения показателей точности для пациентов обеих групп не достигли значимого уровня.

И, наконец, остановимся на данных теста «Вербальная беглость», представленных в таблице 6.

Данные свидетельствуют о том, что о существенном улучшении показателей можно говорить только для пациентов, получавших рисперидон (данные сравнения по группе 2 нами в таблицу не вынесены, поскольку значимых изменений не выявлено). Разработчики данной методики считают ее тестом, эффективным для оценки не только скорости психических процессов, но и, что более важно, состояния семантической памяти, а также оценки произвольной регуляции своего поведения, и в целом регуляторных функций, связанных с лобной корой. Полученные нами данные, тем самым, позволяют утверждать существенное позитивное влияние рисперидона на

общую организацию деятельности больных с зависимостью от алкоголя, восстановление в результате использования данного препарата, способности больных к произвольной регуляции своего поведения, его планированию и более эффективному, последовательному осуществлению выработанной стратегии поведения. Восстановления данной способности является важнейшим предиктором повышения уровня социальной адаптации больных, общей эффективности их социального поведения. При этом заметим, что только восстановления данной способности недостаточно для повышения уровня социальной адаптации, необходимы специальные мероприятия по выработке новых целей, планов и тактики поведения – в рамках психотерапевтической и реабилитационной работы. Однако восстановление данной способности при лечении рисперидоном позволяет оценить данный препарат как пригодный для создания предиспозиции к эффективной психотерапии и реабилитации.

При анализе побочных реакций в результате приема антипсихотиков в группах, наибольшее их количество наблюдалось в группе получавших галоперидол. У 15 пациентов (50,0 %) контрольной группы наблюдались выраженные экстрапирамидные побочные реакции. Больные жаловались на сведение мышц языка, шеи, затруднение глотания,

тремор пальцев рук. У 5 человек (16,7 %) проявилась выраженная холинолитическая активность антипсихотиков. У больных наблюдалась сухость во рту или слюнотечение, пациенты жаловались на запоры, затруднение мочеиспускания. У 2 больных (6,7 %) наблюдалась выраженная адренолитическая активность. Пациенты предъявляли жалобы на учащенное сердцебиение. Вышеперечисленные побочные реакции мешали пациентам активно участвовать в лечебном процессе, пациенты менее охотно шли на контакт с врачом и психологом, часто отказывались от бесед, от патопсихологической диагностики и психотерапевтических занятий, мотивируя свое решение плохим общим самочувствием. В основной группе, получавшей атипичный антипсихотик рисперидон, побочных реакций было значительно меньше. У 5 человек (16,7 %) были экстрапирамидные симптомы, у 3 человек (10,0 %) наблюдалась адренолитическая активность.

Приведем также данные по использованному нами тесту комплаентности и аддиктивных установок. Значения показателя методики DAI-30 в группе 1 изменилось с $9,4 \pm 5,2$ баллов при первом тестировании до $11,7 \pm 4,4$ баллов после лечения; в группе 2 с $6,9 \pm 6,0$ баллов до $8,6 \pm 2,8$ балла соответственно. Значимыми являются динамика показателя комплаентности в группе 1 ($t = -4,2$ при $p < 0,001$ по критерию Стьюдента) и различия между группами при повторном тестировании ($t = 246,0$ при $p < 0,01$ по критерию Манна – Уитни). Несмотря на то, что эти результаты не относятся к характеристикам когнитивной сферы, мы полагаем их важными, поскольку комплаентность или согласие пациентов на лечение во многом предопределяет эффективность курации больных с зависимостью от алкоголя. В отношении больных, лечившихся рисперидоном, мы наблюдаем повышение показателя комплаентности, отсутствие негативного отношения к проводимой терапии, готовность и в дальнейшем принимать препараты, сохранение и даже повышение доверия к ним. Можно уверенно говорить о связи этого эффекта с незначительностью побочных проявлений при лечении рисперидоном, и с его благоприятным действием на когнитивную сферу. Так, у многих больных имеет место общее впечатление об улучшении состояния их когнитивных функций, что находит отражение в самоотчетах пациентов (часто фигурируют формулировки о том, что «стало легче думать», «голова стала яснее», «как-то легче читать, разговаривать» и т.д.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что восстановление нарушенных когнитивных функций происходит достоверно быстрее у пациентов основной группы, в схему лечения которых был включен атипичный антипсихотик рисперидон. В контрольной группе пациентов, в качестве антипсихотика получавших галоперидол, прослеживается незначительная положительная динамика нарушенных когнитивных

функций. В процессе лечения больных алкогольной зависимостью рисперидоном улучшение состояния когнитивных функций удается достичь за счет уменьшения истошаемости, цебрабращения, степени дезорганизации психической деятельности, восстановления активного внимания, динамических и темповых параметров деятельности, восстановления способности к произвольной регуляции мышления и поведения, критической оценке. Восстановление общей организации психической деятельности при лечении рисперидоном способствует дальнейшей эффективной психотерапии и реабилитации.

Исследование проведено по проекту РФФИ 12-06-12000-офи_м по теме: «Фундаментальное междисциплинарное исследование речевой деятельности и речевого поведения говорящего с позиций комплексного – психолингвистического, психофизиологического и психосоматического – подхода с целью контактного и дистанционного тестирования человека»

ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М.В. Семантическая вербальная беглость: нормативные данные и особенности выполнения задания больными шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20 (3). – С. 20–25.
2. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. Клиническая патопсихология: Руководство для врачей и клинических психологов. – М.: Изд-во МПСИ; Воронеж: Изд-во НПО «МОДЭК», 2002. – 512 с.
3. Зенцова Н.И., Сирота Н.А. Модель исследования когнитивных факторов психосоциальной адаптации // Вопросы наркологии. – 2008. – № 1. – С. 61–67.
4. Панасюк А.Ю. Адаптированный вариант методики Д. Векслера WISC: Методическое пособие. – М.: МЗ СССР, 1973. – 79 с.
5. Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R. A self-report predictive of drug compliance in schizophrenia: reliability and discriminative ability psychological medicine. – 1983. – N 13. – P. 177–183.

REFERENCES

1. Alfimova M.V. Semantic verbal fluency: normative acts and peculiarities of task performances of patients with schizophrenia // Socialnaya i klinicheskaya psihiatriya. – 2010. – Vol. 20 (3). – P. 20–25.
2. Bleykher V.M., Kruk I.V., Bokov S.N. Clinical pathopsychology: manual for physicians and clinical psychologists. – Moskva: Izdatelstvo MPSI; Voronezh: Izdatelstvo NPO "Modek", 2002. – 512 p.
3. Zentsova N.I., Sirota N.A. Model of research of cognitive factors of psychosocial adaptation // Voprosi narcologii. – 2008. – N 1. – P. 61–67.
4. Panasyuk A.Yu. Adapted variant of D. Veksler's WISC method: guideline. – Moskva: MZ SSSR, 1973. – 79 p.
5. Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R. A self-report predictive of drug compliance in schizophrenia: reliability and discriminative ability psychological medicine. – 1983. – N 13. – P. 177–183.

Сведения об авторах:

Агibalова Татьяна Васильевна – доктор медицинских наук, руководитель отделения психотерапии и реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный научный центр наркологии МЗ РФ (119002, Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3, e-mail: agibalovatv@mail.ru)

Рычкова Ольга Валентиновна – кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник отделения психотерапии и реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный научный центр наркологии МЗ РФ (119002, Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3)

Кузнецов Алексей Геннадьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психотерапии и реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный научный центр наркологии МЗ РФ (119002, Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3)

Гуревич Геннадий Львович – кандидат медицинских наук, докторант отделения психотерапии и реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный научный центр наркологии МЗ РФ (119002, Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3)

Потапова Родмонга Кондратьевна – доктор филологических наук, профессор, академик Международной академии информатизации, директор института прикладной и математической лингвистики ФГБОУ ВПО МГЛУ (119034, Москва, ул. Остоженка, д. 38)

Information about the authors

Agibalova Tatyana Vasilyevna – M.D., the head of the Department of psychotherapy and rehabilitation of Federal State Budgetary Establishment «National Scientific Center for Research on Addictions (119002, Moscow, Maliy Mogiltsevskiy per., 3; e-mail: agibalovatv@mail.ru)

Rychkova Olga Valentinovna – candidate of psychological sciences, leading scientific researcher of the Department of psychotherapy and rehabilitation of Federal State Budgetary Establishment «National Scientific Center for Research on Addictions (119002, Moscow, Maliy Mogiltsevskiy per., 3)

Kuznetsov Aleksey Gennadyevich – candidate of medical sciences, senior scientific researcher of the Department of psychotherapy and rehabilitation of Federal State Budgetary Establishment «National Scientific Center for Research on Addictions (119002, Moscow, Maliy Mogiltsevskiy per., 3)

Gurevich Gennadiy Lvovich – candidate of medical sciences, doctoral candidate of the Department of psychotherapy and rehabilitation of Federal State Budgetary Establishment «National Scientific Center for Research on Addictions (119002, Moscow, Maliy Mogiltsevskiy per., 3)

Potapova Rodmonga Kondratyevna – Ph.D., professor, academician of the International Informatization Academy, Director of the Institute of Applied and Mathematical Linguistics of MSLU (119034, Moscow, Ostozhenka str., 38)

К.П. Базарин ¹, А.А. Савченко ², Л.И. Александрова ³

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ У КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

¹ ФГАОУ ВПО Сибирский федеральный университет, г. Красноярск

² НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск

³ ФГБОУ ВПО Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, г. Красноярск

Проведено сравнительное исследование функциональной активности нейтрофилов крови, выраженной через расчетный индекс активации, у спортсменов-ориентировщиков в окончании соревновательного периода и контрольной группы, состоящей из практически здоровых лиц, не испытывающих значительных физических нагрузок. Установлено достоверное снижение индекса активации нейтрофилов в группе спортсменов более чем в 2 раза по отношению к контрольной группе.

Ключевые слова: спорт, иммунная система, нейтрофилы, спонтанная хемилюминесценция, индуцированная хемилюминесценция

CHANGES IN NEUTROPHILIC GRANULOCYTES FUNCTIONAL ACTIVITY IN TRAINED ATHLETES

K.P. Bazarin ¹, S.A. Savchenko ², L.I. Alexandrova ³

¹ Siberian Federal University, Krasnoyarsk

² Research Institute of Medical Problems of the North of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science, Krasnoyarsk

³ Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V.P. Astafiev, Krasnoyarsk

This article presents results of comparative research of the functional activity of neutrophilic granulocytes, expressed through a calculated index of activation, in sportsmen going in for orienteering at the end of competitive period and the control group, consisting mostly of healthy people, who do not expose to high physical load. We detected a reliable decrease of the activation index of neutrophils of sportsmen in more than 2 times in comparison to the control group.

Key words: sport, immune system, neutrophil, spontaneous chemiluminescence, induced chemiluminescence

ВВЕДЕНИЕ

В зарубежных источниках представлен ряд исследований влияния высоких физических нагрузок на состояние иммунной системы спортсменов, преимущественно позволяющих говорить о том, что следствием их является иммуносупрессия [1–3, 6, 7, 12]. В работе Horn et al. [5] приводятся результаты 10-летнего исследования, показывающего значимое снижение количества лейкоцитов крови и нейтрофилов в частности, у спортсменов в видах спорта, связанных с проявлением выносливости. В исследовании Levada-Pires et al. [8] изучались изменения уровня продукции АФК нейтрофилами у спортсменов, участников соревнований по полиатлону Ecomotion Pr6. Обнаружено снижение продукции АФК нейтрофилами в 2,2 раза после окончания соревнований по сравнению с состоянием покоя, показано увеличение интенсивности апоптоза лимфоцитов после соревнований. В исследовании Yaegaki et al. [15] показано значительное снижение уровня продукции АФК нейтрофилами в пробах крови, взятых у спортсменов-дзюдоистов после окончания тренировочных сборов, по сравнению с исходным состоянием. Имеется незначительное количество работ российских авторов, посвященных исследованию реакции иммунной системы на высокий уровень физических нагрузок [11]. В целом, данная тема является актуальной и недостаточно исследованной.

Нейтрофилы являются первой линией защиты организма от внешних патогенов, таких как бактерии, и составляют 40–60 % от всей популяции лейкоцитов. Нарушение активации нейтрофилов является патогенетическим звеном ряда заболеваний. Функциональное состояние фагоцитирующих клеток можно охарактеризовать через уровень «респираторного взрыва», при котором наблюдается резкое увеличение потребления кислорода за счет преобразования его в активные формы. Способность нейтрофильных гранулоцитов образовывать нужное количество активных форм кислорода (АФК) и уровень ответа на индуктор «респираторного взрыва» может характеризовать активность защитных сил организма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 19 спортсменов, членов сборной команды Сибирского федерального университета по спортивному ориентированию, имеющих общий тренировочный и соревновательный режим. Данный вид спорта характеризуется преимущественно циклической нагрузкой аэробного характера. Квалификация: мастеров спорта – 9, кандидатов в мастера спорта – 7, имеющих 1-й разряд – 3. Женский пол – 11, мужской – 8. Средний возраст составил 22,21 лет, стандартное отклонение – 3,58. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, обследуемые спортсмены давали добро-

вольное информированное согласие на участие в эксперименте.

Образцы венозной крови забирались из локтевой вены натощак, в состоянии покоя, как минимум через 12 часов после окончания физической нагрузки. В качестве антикоагулянта использовался гепарин. Пробы были взяты в течение 3-х дней после окончания соревновательного периода, когда спортсмены находились в состоянии максимальной усталости.

Венозную кровь (2 мл) забирали в центрифужные пробирки, перемешивали с 80 ЕД гепарина и 1 мл полиглокина. Выделение нейтрофильных гранулоцитов осуществляли в двойном градиенте плотности фикоколл-урографина ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$, для отделения мононуклеарных клеток, и $\rho = 1,119 \text{ г/см}^3$, для выделения нейтрофильных гранулоцитов). Слой нейтрофильных гранулоцитов аккуратно переносили в центрифужную пробирку и трижды отмывали в физиологическом растворе при 400 g в течение 10 мин. По окончании третьего центрифугирования супернатант удаляли, а оставшиеся клетки распределяли в 2 мл раствора Хенкса. Подсчет производили в камере Горяева. Оценка чистоты выделенных нейтрофильных гранулоцитов (для этого клетки окрашивали по Романовскому – Гимзе) показывала отсутствие лимфоцитов и эритроцитов. После подсчета клетки доводили раствором Хенкса до концентрации 2 млн/мл.

Реакционная смесь для хемилюминесцентной реакции состояла из 40 мкл донорской сыворотки АВ (IV), 100 мкл люминола в концентрации 10^{-5} M , 50 мкл индуктора (в случае определения индуцированной хемилюминесценции), 610 мкл раствора Хенкса без красителя и 250 мкл лейкоцитарной взвеси (2 млн/мл) для определения спонтанной хемилюминесценции или 685 мкл раствора Хенкса и 125 мкл взвеси лейкоцитов – для индуцированной.

Оценка спонтанной и индуцированной хемилюминесценции производилась в течение 90 минут на

36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «CL3604» (СКТБ «Наука», г. Красноярск). Регистрация результатов и управление хемилюминесцентным анализатором осуществлялась через компьютер. Определялись следующие характеристики: время выхода на максимум (T_{max}), максимальное значение (I_{max}) и площадь кривой (S).

В качестве индукторов дыхательного «взрыва» использовали опсонизированный зимозан («Sigma», США). Суспензию опсонизированного зимозана готовили следующим образом. Навеска зимозана тщательно перемешивалась с донорской сывороткой АВ (IV) Rh(-) в концентрации 2 мг зимозана на 1 мл сыворотки. Инкубировали 30 минут при 37 °С. После инкубации смесь центрифугировали 10 минут при 800 g, супернатант удаляли, а осевший зимозан ресуспендировали в 10 мл физиологического раствора и трижды отмывали по 10 минут при 800 g. Полученный опсонизированный зимозан разводили в растворе Хенкса без фенолового красного до концентрации 2 мг/мл.

Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, относительно спонтанной, оценивали соотношением $S_{\text{зим.}}/S_{\text{спонт.}}$, которое определяли как индекс активации.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C25 и C75). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в таблице 1. Данные свидетельствуют о состоянии гиперактивации нейтрофилов – время выхода на максимум интенсивности (T_{max}) при спонтанной хемилюминес-

Таблица 1
Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у спортсменов в разные периоды тренировочного цикла (Me, C₂₅–C₇₅)

Показатели	Контроль n = 62		Спортсмены n = 19	
Спонтанная хемилюминесценция				
Tmax (сек.)	1351,5	798,0–1983,0	631,0	324,0–1082
			<i>p</i> = 0,013	
I _{max} (о.е.)	8580,0	4005,0–14250,0	5663,0	2777,0–6027
S (о.е.× сек. × 10 ⁵)	2,69	1,22–5,76	2,71	1,78–6,47
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция				
Tmax (сек.)	1221,0	984,0–1526,0	1365,0	445,0–1954
I _{max} (о.е.)	16806,1	5943,0–26458,0	8787,0	3482,0–10274
S (о.е.× сек. × 10 ⁵)	5,06	1,70–8,64	4,62	2,89–12,60
Синд./ Спонт.	1,67	1,33–2,39	0,57	0,45–0,66
			<i>p</i> = 0,002	

ценции, существенно ниже, чем в контрольной группе. При этом уровень максимальной активности (I_{\max}), проявляемой нейтрофилами, ниже, чем в контроле. Особый интерес представляет реакция нейтрофилов на активацию зимозаном – мы наблюдаем значительное увеличение (T_{\max}) по сравнению со спонтанной активностью. Эти особенности отражаются в достоверных различиях индекса активации ($S_{\text{инд.}} / S_{\text{спонт.}}$): 1,67 в контрольной группе и 0,57 в группе спортсменов. Эти результаты согласуются с данными, полученными другими исследователями [1, 3, 8, 9, 13], и позволяют обоснованно говорить о том, что высокий уровень физических нагрузок, характерный для спорта высших достижений, оказывает существенное супрессивное влияние на состояние иммунной системы, в частности на функциональную активность нейтрофилов крови.

ВЫВОДЫ

Нами определено снижение индекса активации нейтрофилов в группе спортсменов более чем в 2 раза по отношению к контрольной группе. На основании представленных данных мы можем заключить, что резервы активации истощены, и нейтрофилы отвечают на стимуляцию снижением активности.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 12-04-31445.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyum A., Ronsen O., Tennfjord V.A., Tollefsen S. et al. Chemiluminescence response of granulocytes from elite athletes during recovery from one or two intense bouts of exercise // Eur. J. Appl. Physiol. – 2002. – Vol. 88 (1–2). – P. 20–28.
2. Chinda D., Nakaji S., Umeda T., Shimoyama T. et al. A competitive marathon race decreases neutrophil functions in athletes // Luminescence. – 2003. – N 18 (6). – P. 324–329.
3. Chinda D., Umeda T., Shimoyama T., Kojima A. et al. The acute response of neutrophil function to a bout of judo training // Luminescence. – 2003. – N 18 (5). – P. 278–282.
4. Gani F., Passalacqua G., Senna G., Mosca F.M. Sport, immune system and respiratory infections. // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – N 35 (2). – P. 41–46.
5. Horn P.L., Pyne D.B., Hopkins W.G., Barnes C.J. Lower white blood cell counts in elite athletes training

for highly aerobic sports // Eur. J. Appl. Physiol. – 2010. – N 110 (5). – P. 925–32.

6. Kakani M.W., Peake J., Brenu E.W., Simmonds M. et al. The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes // Exerc. Immunol. Rev. – 2010. – N 16. – P. 119–137.

7. Levada-Pires A.C., Cury-Boaventura M.F., Gorjão R., Hirabara S.M. et al. Neutrophil death induced by a triathlon competition in elite athletes // Med. Sci. Sports Exerc. – 2008. – N 40 (8). – P. 1447–1454.

8. Levada-Pires A.C., Fonseca C.E., Hatanaka E., Alba-Loureiro T. et al. The effect of an adventure race on lymphocyte and neutrophil death // Eur. J. Appl. Physiol. – 2010. – N 109 (3). – P. 447–453.

9. Matsuzaka M., Sugawara N., Nakaji S. Measuring neutrophil functions might be a good predictive marker of overtraining in athletes // Luminescence. – 2008. – N 23 (5). – P. 281–286.

10. Mochida N., Umeda T., Yamamoto Y., Tanabe M. et al. The main neutrophil and neutrophil-related functions may compensate for each other following exercise—a finding from training in university judoists // Luminescence. – 2007. – N 22 (1). – P. 20–28.

11. Morozov V.I., Pryatkin S.A., Kalinski M.I., Rogozkin V.A. Effect of exercise to exhaustion on myeloperoxidase and lysozyme release from blood neutrophils // Eur. J. Appl. Physiol. – 2003. – N 89 (3–4). – P. 257–262.

12. Murakami S., Kurihara S., Koikawa N., Nakamura A. et al. Effects of oral supplementation with cystine and theanine on the immune function of athletes in endurance exercise: randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2009. – N 73 (4). – P. 817–821.

13. Peake J.M. Exercise-induced alterations in neutrophil degranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action // Exerc. Immunol. Rev. – 2002. – N 8. – P. 49–100.

14. Toumi H., F'guyer S., Best T.M. The role of neutrophils in injury and repair following muscle stretch // J. Anat. – 2006. – N 208 (4). – P. 459–270.

15. Yaegaki M., Umeda T., Takahashi I. Measuring neutrophil functions might be a good predictive marker of overtraining in athletes // Luminescence. – 2008. – N 23 (5). – P. 281–286.

Сведения об авторах

Базарин Кирилл Петрович – кандидат медицинских наук, директор Интеграционного научно-технологического центра физической культуры и спорта СФУ (660079, г. Красноярск, пр. Свободный, 79; тел.: (391) 271-31-22; e-mail: kpbazarin@gmail.com)

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ Медицинских проблем Севера СО РАМН (660000, Красноярск, Партизана Железняка, 3Г; e-mail: aasavchenko@mail.ru)

Александрова Людмила Ивановна – доцент кафедры теоретических основ физического воспитания ФГБОУ ВПО Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева (660049, г. Красноярск, ул. Ады Лебедевой, 89; e-mail: ifkst@mail.ru)

Information about the authors

Bazarin Kirill Petrovich – candidate of medical sciences, Director of Integration scientific Technological Center of Physical Training and Sport (660079, Krasnoyarsk, Svobodniy str., 79; Tel.: (391) 271-31-22; e-mail: kpbazarin@gmail.com)

Savchenko Andrey Anatolyevich – M.D., professor, the head of the laboratory of molecular-cellular physiology and pathology of Scientific Institute of Medical Problems of the North SB RAMS (660000, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak Str., 3G; e-mail: aasavchenko@mail.ru)

Alexandrova Lyudmila Ivanovna – доцент кафедры теоретических основ физического воспитания ФГБОУ ВПО Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева (660049, г. Красноярск, ул. Ады Лебедевой, 89; e-mail: ifkst@mail.ru)

А.И. Гус¹, М.Б. Хамошина², С.М. Бачурина³, А.А. Семендяев⁴, М.А. Черепанова²,
Т.Г. Дмитриева⁵, Д.А. Ступин⁴

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН

¹ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
МЗ РФ, г. Москва

² ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

³ ГБОУДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
МЗ РФ, г. Иркутск

⁴ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Иркутск

⁵ НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-пасс. ОАО «РЖД», г. Иркутск

Показано участие иммунной системы в патогенезе варикозной болезни вен малого таза. Обнаружено повышение уровня провоспалительных цитокинов, выявлены нарушения в клеточном и гуморальном звене иммунитета. Указанные изменения свидетельствуют о воспалительном характере изменений в венозной сосудистой стенке, вызывающих ее деструкцию и варикозную дилатацию.

Ключевые слова: варикозная болезнь вен малого таза, состояние иммунного статуса

IMMUNE RESPONSE AND CYTOKINE STATUS AT VARICOSE VEIN DISEASE OF PELVIS MINOR IN WOMEN

A.I. Gus¹, M.B. Khamoshina², S.M. Bachurina³, A.A. Semendiyev⁴, M.A. Cherepanova²,
T.G. Dmitriyeva⁵, D.A. Stupin⁴

¹ Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow

² Russian University of People's Friendship, Moscow

³ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

⁴ Irkutsk State Medical University, Irkutsk

⁵ Road Clinical Hospital on the Station "Irkutsk Passazhirskiy" of "Russian Rail Roads" Public Corporation, Irkutsk

The article describes participation of immune system in pathogenesis of varicose vein of pelvis minor. The study revealed elevation of proinflammatory cytokines, discovered disturbances in cellular and humoral units of immunity. Indicated changes are evidence for inflammatory character of changes in venous vascular wall, causing its destruction and varicose dilatation.

Key words: varicose disease of minor pelvis veins, state of immune status

Одной из основных задач современной гинекологии является изучение различных аспектов патогенеза и лечения тазовой боли [1, 3, 6].

Ежегодно за медицинской помощью к акушерам-гинекологам в связи с тазовыми болями обращаются свыше 60 % женщин. В 10–20 % случаев причиной хронических тазовых болей (СХТБ) служит варикозная болезнь вен малого таза (ВБВМТ) [4, 5, 7].

Венозное полнокровие таза остается малоизученной проблемой. Формирование синдрома хронической тазовой боли при варикозной трансформации вен таза связывают с расстройством регионарной и внутриорганной гемодинамики, нарушением тканевого дыхания, избыточным образованием продуктов клеточного метаболизма, воспалительными, дистрофическими и функциональными изменениями венозной сосудистой стенки [2, 8].

Учитывая, что в развитии тазового венозного полнокровия существенную роль играют воспалительные изменения в сосудистой стенке, несомненно, что иммунные реакции являются важнейшим звеном патогенеза заболевания. Однако, в литературных источниках приводятся немногочисленные исследования, посвященные иммунным нарушениям при ВБВМТ [9].

Материалом для наших исследований послужили данные, полученные в результате проспективного исследования 45 больных в возрасте от 20 до 45 лет с варикозной болезнью вен (яичниковых) малого таза.

Ультразвуковое сканирование является «золотым стандартом» в диагностике варикозной болезни вен таза. Неинвазивность и доступность этого диагностического метода позволяют рекомендовать его в качестве скринингового для выявления ВБВМТ [12].

Наиболее ценным эхографическим показателем при варикозной болезни вен является прогрессивное увеличение диаметра основных венозных коллекторов малого таза (маточных, яичниковых, внутренних подвздошных и аркуатных вен) и доплерографическое изучение скорости венозного кровотока.

Выделяют 3 стадии процесса [5]:

- первая стадия варикозного расширения вен соответствует диаметру сосудов от 5 до 7 мм
- при второй стадии диаметр вен составляет 8–9 мм
- при третьей стадии заболевания вены поперечное сечение вен составляет свыше 10 мм.

Одним из ведущих путей оттока венозной крови из малого таза служат парные яичниковые вены, которые имеют большую сосудистую емкость, увеличивающуюся, в частности при беременности, в 3 раза, а кровотоков по ней – в 60 раз. Анатомо-физиологические особенности кровоснабжения органов малого таза служат объяснением частого развития варикозного расширения яичниковых вен (ВРЯВ), которое наиболее часто имеет место с левой стороны. Это связано с тем, что правая яичниковая вена впадает в более крупную нижнюю полую вену, а левая яичниковая вена под прямым углом наклона соединяется со значительно меньшей по диаметру левой почечной веной. Предрасполагающим моментом также служит и неравномерно представленный клапанный аппарат в яичниковых венах, который имеется в 23 % случаев в левой яичниковой вене, а в аналогичном сосуде справа встречается в 11 % случаев [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В зависимости от степени расширения яичниковых вен (ВРЯВ) 45 пациенток были разделены на три клинические группы. Наибольший удельный вес приходился на I степень ВРЯВ – 78 (69,6 %) больных, на II – 21 (18,8 %) и на III степень – 13 (11,6 %) случаев (табл. 1).

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от степени расширения яичниковых вен

Степень расширения яичниковых вен	n	%
I	27	69,6
II	12	18,8
III	6	11,6
Всего	45	100

Для контроля за течением заболевания и эффективностью проводимых мероприятий оценивался показатель лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по В.К. Островскому, изучался индекс стресса (ИС) – соотношение процентного содержания лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в мазке периферической крови, отражающее глубину и стадию стрессовой реакции организма.

Исследования иммунного статуса в динамике заболевания проводились до и после предлагаемого нами курса консервативного лечения (табл. 2).

Фенотип лимфоцитов обследуемых больных определялся методом непрямой флуоресценции мышиными моноклональными антителами.

На лимфоцитах определялось наличие молекул различных CD-рецепторов: CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки/Т-супрессоры), CD16, CD20, CD25, CD38, CD95.

В расчетах использовали значения абсолютного числа клеток в мкл крови, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38, CD95-рецепторы.

Дополнительно использовали соотношения CD38/CD95, CD25/CD38, CD25/CD95, абсолютного числа CD3-клеток к абсолютному числу лейкоцитов.

Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали с помощью латекс-теста.

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле.

Уровень ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО α оценивали моноклональными антителами.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США); SPSS 12.0. Достоверность различий оценивали непараметрическими критериями Вилкоксона – Манна – Уитни для несвязанных совокупностей и методами вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента (t) и χ^2 . Различия между сравниваемыми величинами признавали достоверным при $p < 0,05$ ($t > 2,0$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о воспалительном напряжении в клеточных показателях крови в зависимости от степени дилатации варикозно расширенных сосудов (ВРЯВ) малого таза: повышении уровня лейкоцитоза, ускорении СОЭ, увеличении уровня ЛИИ. Показатель ИС указывает о снижении механизмов адаптации (по Л.Х Гаркави) менее 0,3.

У пациенток первой группы имелась прогрессирующая умеренная Т-лимфопения (снижение уровня CD3+ лимфоцитов) в зависимости от степени выраженности (ВРЯВ) при одновременном увеличении показателя CD16+ лимфоцитов (НК-клетки), увеличение значений активированных и преапоптотических Т-клеток (CD25+, CD38+, CD95+). Экспрессия CD25 молекул показывает высокий уровень готовности к провоспалительным влияниям, опосредованным интерлейкином-2. Экспрессия CD38+ молекул – критерий активации лимфоцитов. CD95 молекулы экспрессируют на мембранах преапоптотических лимфоцитах (рис. 1).

С утяжелением степени выраженности варикозной дилатации вен малого таза определялись более выраженные нарушения клеточного звена иммунитета. Отмечено снижение уровня CD4+ лимфоцитов (Т-хелперы) и CD20+ лимфоцитов (В-лимфоциты). Значения активации иммунного ответа (доля активированных CD38+ лимфоцитов и соотношение CD4+/CD8+), у пациенток с III степенью ВРЯВ были достоверно ниже, чем в группе больных с I степенью ВРЯВ.

Оценка состояния гуморальной защиты осуществлялась по показателям содержания иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM (табл. 3).

Нами отмечено снижение показателей гуморальной защиты в зависимости от степени выраженности ВРЯВ. Это в определенной степени свидетельствует о иммуноморфологическом феномене пролиферативных изменений в венозной сосудистой стенке.

Одними из маркеров воспалительного процесса являются интерлейкины, изменение концентрации которых связывают с повреждением сосудистой стенки, вызванным дисфункцией эндотелия.

Таблица 2

Лабораторные показатели и индексы интоксикации у больных с ВРЯВ в зависимости от стадии заболевания (M ± σ)

Показатели	Больные с ВРЯВ I ст.	Больные с ВРЯВ II ст.	Больные с ВРЯВ III ст.	Достоверность различий
Эритроциты × 10 ¹² /л	4,3 ± 0,8	4,1 ± 0,7	4,0 ± 0,7	p ₁₋₂ = 0,052 p ₁₋₃ = 0,086 p ₂₋₃ = 0,009
Гемоглобин, г/л	132 ± 24,8	126 ± 19,2	118 ± 13,7	p ₁₋₂ = 0,023 p ₁₋₃ = 0,094 p ₂₋₃ = 0,073
Лейкоциты	9,3 ± 0,9	10,4 ± 1,5	11,2 ± 1,8	p ₁₋₂ = 0,018 p ₁₋₃ = 0,034 p ₂₋₃ = 0,076
Тромбоциты	312,3 ± 68,9	281,3 ± 54,6	253,3 ± 44,7	p ₁₋₂ = 0,240 p ₁₋₃ = 0,330 p ₂₋₃ = 0,283
СОЭ, мм/ч	14,3 ± 1,8	19,3 ± 3,6	34,3 ± 4,5	p ₁₋₂ = 0,030 p ₁₋₃ = 0,090 p ₂₋₃ = 0,057
Палочкоядерные	5,1 ± 1,3	7,8 ± 1,9	8,3 ± 2,4	p ₁₋₂ = 0,61 p ₁₋₃ = 0,84 p ₂₋₃ = 0,69
Сегментоядерные	65,1 ± 7,5	71,1 ± 9,8	77,4 ± 10,9	p ₁₋₂ = 0,285 p ₁₋₃ = 0,409 p ₂₋₃ = 0,313
Лимфоциты	15,3 ± 4,7	18,1 ± 5,2	25,6 ± 7,5	p ₁₋₂ = 0,204 p ₁₋₃ = 0,448 p ₂₋₃ = 0,375
Моноциты	4,5 ± 1,8	3,6 ± 0,9	2,9 ± 0,3	p ₁₋₂ = 0,458 p ₁₋₃ = 0,583 p ₂₋₃ = 0,413
Базофилы	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,3	0,9 ± 0,08	p ₁₋₂ = 0,489 p ₁₋₃ = 0,570 p ₂₋₃ = 0,523
Эозинофилы	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,6	2,0 ± 0,4	p ₁₋₂ = 0,869 p ₁₋₃ = 0,985 p ₂₋₃ = 0,914
ЛИИ	5,17 ± 0,53	5,35 ± 0,69	6,24 ± 0,98	p ₁₋₂ = 0,009 p ₁₋₃ = 0,037 p ₂₋₃ = 0,020
ИС	0,09 ± 0,002	0,15 ± 0,07	0,21 ± 0,12	p ₁₋₂ = 0,0018 p ₁₋₃ = 0,0035 p ₂₋₃ = 0,0026

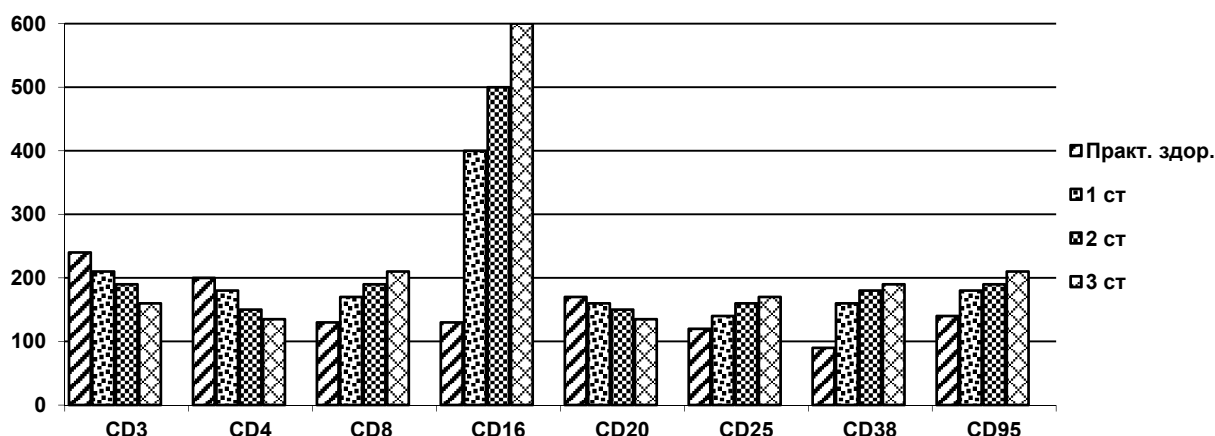


Рис. 1. Распределение иммунокомпетентных клеток в абсолютных числах.

Нами изучено содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНОα в венозной крови, взятой из варикозно расширенных сосудов гроздьевидного сплетения яичников у пациенток основной группы с варикозным расширением вен

(10 случаев). Для контроля взяты 5 пациенток без варикозного расширения вен, которым во время лапароскопии выполнена хирургическая стерилизация путем иссечения среднего (истмического) отдела маточных труб.

Таблица 3
Показатели иммуноглобулинов крови у больных с ВРВМТ в зависимости от стадии заболевания

Показатели	Больные с ВРЯВ I ст.	Больные с ВРЯВ II ст.	Больные с ВРЯВ III ст.	Достоверность различий
IgA, г/л	1,94 ± 0,13	1,83 ± 0,09	1,75 ± 0,06	$p_{1-2} = 0,0572$ $p_{1-3} = 0,0675$ $p_{2-3} = 0,0584$
IgG, г/л	12,45 ± 0,53	10,18 ± 0,41	9,74 ± 0,35	$p_{1-2} = 0,026$ $p_{1-3} = 0,044$ $p_{2-3} = 0,030$
IgM, г/л	1,97 ± 0,65	1,57 ± 0,22	1,28 ± 0,14	$p_{1-2} = 0,0815$ $p_{1-3} = 0,0984$ $p_{2-3} = 0,0869$

Таблица 4
Содержание ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНОα в крови из варикозно расширенных яичников вен (M ± m)

Показатели	Здоровые женщины (n = 5)	Пациентки с варикозным расширением яичниковых вен (n = 15)			P
		I ст.	II ст.	III ст.	
		1	2	3	
ИЛ-1β пкг/мл	31,42 ± 5,3	43,83 ± 6,2	45,57 ± 7,5	56,11 ± 9,7	$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-4, 3-4} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ИЛ-2 пкг/мл	40,57 ± 6,1	54,68 ± 8,2	60,72 ± 9,6	67,67 ± 11,9	$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-4} < 0,05$ $p_{2-3, 3-4} > 0,05$
ИЛ-4 пкг/мл	1,48 ± 0,04	1,60 ± 0,05	1,78 ± 0,05	1,84 ± 0,08	$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$
ФНОα пкг/мл	0,23 ± 0,03	0,86 ± 0,05	1,14 ± 0,07	1,35 ± 0,09	$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-4} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Таблица 5
Коэффициенты корреляции (r) уровней цитокинов

Вид патологического процесса	ИЛ-1β пкг/мл	ФНОα пкг/мл	ИЛ-2 пкг/мл
Пациентки с варикозным расширением яичниковых вен	0,51*	0,51**	0,52***

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,002$.

Проведенные исследования показали достоверное повышение уровней ИЛ-1β, ИЛ-2 и ФНОα в сравнении с венозной кровью, взятой у здоровых женщин (которым выполнена хирургическая стерилизация) из вен мезоовариума без их варикозной трансформации (табл. 4).

Корреляционный анализ показал зависимость между уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ФНОα и ИЛ-2 в варикозно расширенных венах позволил выявить прямую корреляционную связь средней силы ($r = 0,5$; $p < 0,05$, $p < 0,001$ и $p < 0,002$ соответственно) (табл. 5).

При исследовании периферической крови, показатели концентрации ИЛ-1β, ФНОα ИЛ-2, у здоровых женщин и пациенток с варикозным расширением вен практически не отличаются и достоверных отличий не найдено.

Содержание ИЛ-4 в варикозно расширенных венозных сосудах яичников было незначительно повышенным и не имело достоверных отличий с аналогичными показателями у здоровых женщин. При исследовании периферической крови отмечено, что показатели ИЛ-4 у здоровых женщин и у пациенток с варикозным расширением вен также достоверно не отличаются.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований показали участие иммунной системы

в патогенезе ВРВМТ. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, нарушения в клеточном и гуморальном звене иммунитета указывают на воспалительный характер изменений в венозной сосудистой стенке, что приводит к ее деструкции и варикозной дилатации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Сухих Г.Т., Ткаченко Э.Р., Куявская Д.В. и др. Результаты исследования локального иммунитета у женщин с генитальным эндометриозом до и после комбинированного лечения // Эндоскопия в гинекологии. – М., 1999. – С. 359.
2. Гаврилов С.Г. Диагностика и лечение варикозной болезни вен таза: автореф. ... докт. мед. наук. – М., 2008. – 47 с.
3. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойно-воспалительные заболевания придатков матки. – М.: Медпресс, 1998. – 280 с.
4. Мозес В.Г. Диагностика и лечение варикозного расширения вен малого таза у женщин с синдромом хронических тазовых болей // Боль: научно-практический журнал. – 2006. – № 1. – С. 14–17.
5. Озерская И.А., Агеева М.И. Хроническая тазовая боль у женщин репродуктивного возраста. Ультразвуковая диагностика. – М.: Видар, 2009. – 299 с.

6. Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний / под ред. В.Е. Радзинского, А.О. Духина. – М.: Изд-во РУДН, 2004. – 174 с.

7. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и др. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. – Рн/Д., 2000. – 163 с.

8. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Щеглов И.Ю., Попов П.А. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике. – СПб.: ЗАО «ЭЛБИ», 2000. – 138 с.

9. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткина М.И. Основы клинической флебологии. – М.: Медицина, 2005. – 311 с.

10. Lyons E.A., Mathis B.V., Miller J.S., Lukens M.L. et al. Ultrasound evaluation of bleeding in the non-pregnant patient: Presented at the 102nd Annual Meeting of the American Roentgen Ray Society, Atlanta, Ga, April 28–May 3, Pelvic congestion syndrome: A new approach to an unusual problem // Amer. Surg. – 1995. – Vol. 61. – P. 1016–1018.

11. Capasso P, Simons C., Trotteur G., Dondelinger R.F. et al. Treatment of symptomatic pelvic varices by ovarian vein embolization. Cardiovasc Intervent Radiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 107–111.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Sukhikh G.T., Tkachenko E.R., Kuyavskaya D.V. et al. Results of the study of local immunity in women with genital endometriosis before and after combined treatment // Endoscopia v ginekologii. – Moskva, 1999. – P. 359.

2. Gavrilo S.G. Diagnostics and treatment of varicose disease of pelvic veins: abstract of doctorate dissertation. – Moskva, 2008. – 47 p.

3. Krasnopolskiy V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A. Purulent-inflammatory diseases of uterine adnexa. – Moskva: Medpress, 1998. – 280 p.

4. Moses V.G. Diagnostics and treatment of varicose disease of veins of pelvis minor in women with chronic pelvic pains syndrome // Bol': nauchno-practicheskiy zhurnal. – 2006. – N 1. – P. 14–17.

5. Ozerskaya I.A., Ageyeva M.I. Chronic pelvic pain in women of reproductive age. Ultrasound diagnostics. – Moskva: Vidar, 2009. – 299 p.

6. Radzinskiy V.E. Reproductive health of women after surgical treatment of gynecological disorders / Eds: V.E. Radzinskiy, A.O. Dukhanina. – Moskva: Izdatelstvo RUDN, 2004. – 174 p.

7. Rimashevskiy N.V., Markina V.V., Volkov A.E. et al. Varicose disease and recurring phlebitis of pelvis minor in women. – Rostov-na-Donu, 2000. – 163 p.

8. Savitskiy G.A., Ivanova R.D., Shcheglov I.Yu., Popov P.A. Surgical treatment of pelvic pain syndrome in gynecological clinic. – Sankt-Peterburg, ZAO "ELBI", 2000. – 138 p.

9. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M., Litkina M.I. Basics of clinical phlebology. – Moskva: Medicina, 2005. – 311 p.

12. Lyons E.A., Mathis B.V., Miller J.S., Lukens M.L. et al. Ultrasound evaluation of bleeding in the non-pregnant patient: Presented at the 102nd Annual Meeting of the American Roentgen Ray Society, Atlanta, Ga, April 28–May 3, Pelvic congestion syndrome: A new approach to an unusual problem // Amer. Surg. – 1995. – Vol. 61. – P. 1016–1018.

13. Capasso P, Simons C., Trotteur G., Dondelinger R.F. et al. Treatment of symptomatic pelvic varices by ovarian vein embolization. Cardiovasc Intervent Radiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 107–111.

Сведения об авторах

Гус Александр Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением функциональных методов исследования ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.)

Хамошина Марина Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6)

Бачурина Светлана Михайловна – доктор медицинских наук, ассистент кафедры семейной медицины ГБОУ ДПО Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования Минздрава России (664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100)

Семендяев Андрей Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии Иркутского государственного медицинского университета (660022, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1)

Черепанова Мария Андреевна – кандидат медицинских наук, врач УЗД Родильного дома № 25 Департамента здравоохранения г. Москвы (119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6; avchere2@mts.ru)

Дмитриева Татьяна Георгиевна – заведующая гинекологическим отделением Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» (664005, г. Иркутск, ул. Боткина, д. 10)

Ступин Дмитрий Андреевич – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии Иркутского государственного медицинского университета (660022, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1)

Information about the authors

Gus Aleksandr Iosifovich – M.D., professor, the head of Department of functional methods of research of "Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov" (117997, Moscow, Akademik Oparin str., 4)

Khamoshina Marina Borisovna – M.D., professor of the department of obstetrics and gynecology with course of lectures on perinatology of Russian University of People's Friendship (117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 6)

Bachurina Svetlana Mikhailovna – M.D., assistant lecturer of the department of family medicine of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100)

Cherepanova Maria Andreyevna – candidate of medical sciences, ultrasound diagnostician of Maternity Hospital N 25 of Moscow Department of Health Care (119333, Moscow, Fotiyeva str., 6; e-mail: avchere2@mts.ru)

Dmitriyeva Tatyana Georgievna – the head of Gynecology Unit of Road Clinical Hospital on the Station "Irkutsk Passazhirskiy" of "Russian Rail Roads" Public Corporation (664005, Irkutsk, Botkin str., 10)

Stupin Dmitriy Andreyevich – resident of the department of obstetrics and gynecology with the course of lectures on children and adolescent gynecology in Irkutsk State Medical University (660022, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1)

А.И. Гус¹, М.Б. Хамошина², С.М. Бачурина³, А.А. Семендяев⁴, М.А. Черепанова²,
Т.Г. Дмитриева⁵, Д.А. Ступин⁴

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН

¹ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
МЗ РФ (Москва)

² ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

³ ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования МЗ РФ
(Иркутск)

⁴ ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ (Иркутск)

⁵ НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-пасс. ОАО «РЖД» (Иркутск)

Предложена комплексная терапия варикозной болезни вен малого таза у женщин, включавшая флеботропные, метаболические и иммуотропные препараты. Указанное лечение способствовало улучшению гемодинамических параметров венозной системы малого таза. Положительные изменения показателей цитокинового, клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, свидетельствуют о снижении воспалительного ответа венозной сосудистой стенки.

Ключевые слова: варикозная болезнь вен малого таза, состояние иммунного статуса, комплексная терапия

EFFICACY OF IMMUNE CORRECTING THERAPY AT VARICOSE VEIN DISEASE OF PELVIS MINOR IN WOMEN

A.I. Gus¹, M.B. Khamoshina², S.M. Bachurina³, A.A. Semendiayev⁴, M.A. Cherepanova²,
T.G. Dmitriyeva⁵, D.A. Stupin⁴

¹ Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow

² Russian University of People's Friendship, Moscow

³ State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

⁴ State Medical University, Irkutsk

⁵ Road Clinical Hospital on the Station "Irkutsk Passazhirskiy" of "Russian Rail Roads" Public Corporation, Irkutsk

In the article the complex therapy of varicose vein disease of pelvis minor in women is suggested; it includes phlebotropic, metabolic and immunotropic drugs. Indicated scheme of treatment lead to improvement of hemodynamic parameters of venous system of pelvis minor. Positive changes of parameters of cytokine, cellular and humoral units of immune system are evidence for decrease of inflammatory response of venous vascular wall.

Key words: varicose disease of minor pelvis veins, state of immune status, complex therapy

В вопросах лечебной тактики варикозной болезни вен малого таза (ВБВМТ) до сих пор нет единой точки зрения [3, 5, 6, 7, 11].

В комплексной консервативной терапии варикозного расширения вен таза используются флеботропные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, поливитамины и др.

Известно, что существенную роль в развитии ВБВМТ играют воспалительные изменения в сосудистой стенке, приводящие к флебиту, что свидетельствует о сниженной организации иммунного ответа [9, 12, 13].

У больных с различной степенью выраженности варикозной дилатации вен малого таза ВБВМТ происходят существенные изменения в иммунном статусе (угнетение Т-звена иммунитета, повышение уровня провоспалительных цитокинов) и метаболическом состоянии (повышение значений гомоцистеина, фибронектина и липопротеина (а) [2, 4, 8, 10].

Цель – оптимизировать лечебную тактику у больных с варикозной болезнью вен малого таза путем включения в комплекс лечебных мероприятий иммуотропных и метаболических препаратов,

механизм действия которых должен быть направлен на снижение уровня интоксикации, коррекцию фагоцитоза и метаболических нарушений.

В связи с этим, в лечении указанных больных нами использована схема, состоящая из комбинации лекарственных препаратов, влияющих на различные патогенетические механизмы при ВБВМТ.

В комплексную терапию лечения ВБВМТ, помимо венотропных (детралекс, гинкор форт, троксевазин, гливенол, венорутон и др.) средств, включали: иммуотропный препарат ронколейкин (интерлейкина-2), реамбирин (1,5%-й раствор янтарной кислоты, позволяющей повысить эффективность цикла трикарбоновых кислот), раствор актовегина, подавляющий депрессию процессов энергетического обмена в клетках, эссенциале, восстанавливающий нормальное соотношение липидов в мембранах лимфоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Консервативное лечение ВБВМТ проводили 41 больной на протяжении 10 дней. Группу сравнения составили 12 пациенток, получавших только венотропные препараты. Распределение указанных боль-

ных в зависимости от вида проводимого им лечения и степени расширения (яичниковых) вен малого таза представлено в таблице 1.

Для контроля за течением заболевания и эффективностью проводимых лечебных мероприятий оценивался показатель лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по В.К. Островскому, изучался индекс стресса (ИС) – соотношение процентного содержания лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в мазке периферической крови, отражающее глубину и стадию стрессовой реакции организма (по Гаркави Л.Х., 1987).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от степени расширения яичниковых вен

Степень расширения яичниковых вен	n	%
I	23	56,1
II	12	29,3
III	6	14,6
Всего	41	100

Таблица 2

Динамика изменений показателей иммунного статуса у женщин с ВРЯВ после проведения флеботропной (ФТ) и комплексной (иммуно- и флеботропной) терапии (КТ)

Показатель	Больные с ВРЯВ I ст.			Больные с ВРЯВ II ст.			Больные с ВРЯВ III ст.		
	до лечения	после лечения ФТ	после лечения КТ	до лечения	после лечения ФТ	после лечения КТ	до лечения	после лечения ФТ	после лечения КТ
Группы сравнения	1	2	3	4	5	6	7	8	9
CD3+, %	46,35 ± 2,34	49,17 ± 3,48	58,17 ± 3,28 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	39,82 ± 1,85	41,38 ± 2,14	44,53 ± 2,36 $p_{4-5} > 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$	39,82 ± 1,85	41,38 ± 2,17	44,53 ± 2,36 $p_{7-8} > 0,05$ $p_{7-9} > 0,05$ $p_{8-9} > 0,05$
CD4+, %	24,52 ± 1,40	26,35 ± 1,56	28,77 ± 1,2 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	20,87 ± 1,16	21,19 ± 1,35	23,77 ± 1,04 $p_{4-5} > 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$	17,45 ± 0,84	17,83 ± 1,05	18,36 ± 1,12 $p_{7-8} > 0,05$ $p_{7-9} > 0,05$ $p_{8-9} > 0,05$
CD8+, %	22,36 ± 1,27	23,28 ± 1,41	24,75 ± 1,32 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	20,18 ± 1,15	20,52 ± 1,24	21,37 ± 1,21 $p_{4-5} > 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$	15,48 ± 0,68	15,5 ± 0,26	15,63 ± 0,39 $p_{7-8} > 0,05$ $p_{7-9} > 0,05$ $p_{8-9} > 0,05$
CD16+, %	21,45 ± 1,14	22,36 ± 1,25	23,29 ± 1,61 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	19,37 ± 1,32	19,83 ± 1,63	20,47 ± 1,09 $p_{4-5} > 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$	17,89 ± 0,78	18,14 ± 0,93	18,31 ± 0,63 $p_{7-8} > 0,05$ $p_{7-9} > 0,05$ $p_{8-9} > 0,05$
CD20+, %	20,16 ± 1,27	21,29 ± 1,38	23,42 ± 1,53 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	18,79 ± 1,13	18,97 ± 1,24	19,86 ± 1,27 $p_{4-5} > 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$	14,35 ± 0,56	14,65 ± 0,47	14,82 ± 0,68 $p_{7-8} > 0,05$ $p_{7-9} > 0,05$ $p_{8-9} > 0,05$
CD25+, %	20,16 ± 1,27	14,81 ± 0,76	10,28 ± 0,49 $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$	27,67 ± 1,8	19,48 ± 1,18	10,28 ± 0,49 $p_{4-5} < 0,05$ $p_{4-6} < 0,01$ $p_{5-6} < 0,05$	31,49 ± 2,47	26,18 ± 2,74	20,39 ± 3,25 $p_{7-8} < 0,05$ $p_{7-9} < 0,01$ $p_{8-9} < 0,05$
CD38+, %	14,57 ± 0,63	11,63 ± 0,44	10,9 ± 0,35 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	17,81 ± 0,94	15,72 ± 0,86	13,8 ± 0,65 $p_{4-5} > 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$	12,39 ± 0,53	11,65 ± 0,39	10,6 ± 0,25 $p_{7-8} > 0,05$ $p_{7-9} > 0,05$ $p_{8-9} > 0,05$
CD95+, %	30,48 ± 2,47	25,14 ± 1,78	21,84 ± 1,63 $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$	33,15 ± 2,53	29,88 ± 2,04	23,69 ± 1,45 $p_{4-5} > 0,05$ $p_{4-6} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,05$	38,69 ± 2,94	32,14 ± 2,75	29,86 ± 2,37 $p_{7-8} > 0,05$ $p_{7-9} < 0,05$ $p_{8-9} > 0,05$
ФИ. %	55,72 ± 4,37	61,27 ± 5,68	65,68 ± 6,33 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	59,81 ± 5,14	54,68 ± 4,24	48,29 ± 3,63 $p_{4-5} > 0,05$ $p_{4-6} < 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$	67,47 ± 6,74	61,28 ± 5,26	53,76 ± 4,69 $p_{7-8} > 0,05$ $p_{7-9} > 0,05$ $p_{8-9} > 0,05$
ФЧ	18,97 ± 1,63	14,35 ± 0,83	11,27 ± 0,56 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	23,75 ± 2,86	19,67 ± 2,47	15,65 ± 2,13 $p_{4-5} > 0,05$ $p_{4-6} < 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$	29,47 ± 3,38	24,69 ± 3,07	19,38 ± 2,52 $p_{7-8} > 0,05$ $p_{7-9} < 0,05$ $p_{8-9} > 0,05$

Исследования иммунного статуса в динамике заболевания проводились до и после предлагаемого нами курса консервативного лечения.

Фенотип лимфоцитов обследуемых больных определялся методом непрямой флуоресценции мышиными моноклональными антителами.

На лимфоцитах определялось наличие молекул различных CD-рецепторов: CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки/Т-супрессоры), CD16, CD20, CD25, CD38, CD95.

В расчетах использовали значения абсолютного числа клеток в мкл крови, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38, CD95-рецепторы.

Дополнительно использовали соотношения CD38/CD95, CD25/CD38, CD25/CD95, абсолютного числа CD3-клеток к абсолютному числу лейкоцитов. Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали с помощью латекс-теста.

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле.

Уровень ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНОα оценивали моноклональными антителами.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США); SPSS 12.0. Достоверность различий оценивали непараметрическими критериями Вилкоксона – Манна – Уитни для несвязанных совокупностей и методами вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента (t) и χ². Различие между сравниваемыми величинами признавали достоверным при p < 0,05 (t > 2,0).

Как видно из таблицы 2, нормализация (или тенденция к ней) лабораторных параметров значительно быстрее происходит у женщин, получавших в комплексном лечении иммуностимулирующую и метаболическую терапию.

Применение комплексной иммуно- и флеботропной терапии способствовало значимо быстрому увеличению числа CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов, преобладанию активированных CD38⁺ лимфоцитов над CD25⁺ и преапоптотическими CD95⁺ лимфоцитами, снижению функциональной нагрузки на CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ по сравнению с аналогичными показателями у женщин в лечении которых использовались только флеботропные препараты.

Динамика показателей фагоцитарного звена иммунной системы у пациенток получавших одновременно иммуно- и флеботропную терапию, характеризовалась увеличением показателя фагоцитарного индекса (ФИ) по сравнению с исходными значениями и при использовании в лечении ВБВМТ только монотерапии флеботропными препаратами.

На фоне использования комплексной терапии выявлено снижение фагоцитарного числа (ФЧ), что свидетельствует о уменьшении активности фагоцитарного звена иммунной системы на фоне лечения тазового венозного полнокровия.

Оценка состояния гуморальной защиты при тазовом венозном полнокровии у женщин осуществлялась по показателям содержания иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM сывороточной крови (табл. 3).

Результаты применения иммуностимулирующих препаратов у женщин с ВБВМТ свидетельствовали о более быстром восстановлении показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, благоприятном течении заболевания на фоне его комплексной терапии в сравнении с результатами использования только монотерапии флеботропными препаратами.

При изучении продукции цитокинов у пациенток всех групп на фоне лечения ВБВМТ зарегистрировано уменьшение продукции ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНОα. Причем, при использовании комплексной (иммуно- и флеботропной) терапии выработка интерлейкинов у больных с варикозной дилатацией вен малого таза была

Таблица 3
Показатели иммуноглобулинов крови у больных ВБВМТ до и после проведения флеботропной (ФТ) и комплексной (иммуно- и флеботропной) терапии (КТ)

Показатели	Варикозное расширение вен I ст.	Варикозное расширение вен II ст.	Варикозное расширение вен III ст.
IgA, г/л			
1. До лечения	1,94 ± 0,13	1,83 ± 0,09	1,52 ± 0,06
2. Через 10 дн. после (ФТ)	2,37 ± 0,25	2,17 ± 0,14	1,94 ± 0,09
3. Через 10 дн. после (КТ)	3,86 ± 0,48	3,64 ± 0,39	2,37 ± 0,16
Достоверность различий p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃	p ₁₋₂ = 0,0572 p ₁₋₃ = 0,0675 p ₂₋₃ = 0,0584	p ₁₋₂ = 0,0563 p ₁₋₃ = 0,0625 p ₂₋₃ = 0,0538	p ₁₋₂ = 0,0512 p ₁₋₃ = 0,0637 p ₂₋₃ = 0,0543
IgG, г/л			
1. До лечения	12,45 ± 0,53	10,18 ± 0,41	9,74 ± 0,35
2. Через 10 дн. после (ФТ)	15,47 ± 1,05	11,61 ± 0,53	10,52 ± 0,41
3. Через 10 дн. после (КТ)	18,53 ± 1,62	12,54 ± 0,66	11,68 ± 0,47
Достоверность различий p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃	p ₁₋₂ = 0,026 p ₁₋₃ = 0,044 p ₂₋₃ = 0,030	p ₁₋₂ = 0,031 p ₁₋₃ = 0,039 p ₂₋₃ = 0,036	p ₁₋₂ = 0,023 p ₁₋₃ = 0,037 p ₂₋₃ = 0,028
IgM, г/л			
1. До лечения	1,97 ± 0,65	10,18 ± 0,41	9,74 ± 0,35
2. Через 10 дн. после (ФТ)	2,35 ± 0,74	13,85 ± 0,89	11,14 ± 0,45
3. Через 10 дн. после (КТ)	3,79 ± 0,86	14,27 ± 0,96	12,68 ± 0,55
Достоверность различий p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃	p ₁₋₂ = 0,0815 p ₁₋₃ = 0,0984 p ₂₋₃ = 0,0869	p ₁₋₂ = 0,0765 p ₁₋₃ = 0,0863 p ₂₋₃ = 0,0794	p ₁₋₂ = 0,0826 p ₁₋₃ = 0,0875 p ₂₋₃ = 0,0836

Примечание: p – достоверность различий в группах сравнения.

Таблица 4

Показатели ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО α в периферической крови больных ВБВМТ до и после проведения флеботропной (ФТ) и комплексной (иммуно- и флеботропной) терапии (КТ)

Показатели	Варикозное расширение вен I ст.	Варикозное расширение вен II ст.	Варикозное расширение вен III ст.
	2	3	4
ИЛ-1β пкг/мл			
1. До лечения	43,8 \pm 6,2	45,5 \pm 7,5	56,1 \pm 9,7
2. Через 10 дн. после (ФТ)	37,4 \pm 5,5	39,2 \pm 6,1	52,3 \pm 7,3
3. Через 10 дн. после (КТ)	23,1 \pm 3,8	26,2 \pm 3,4	47,3 \pm 6,9
Достоверность различий	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$
ИЛ-2 пкг/мл			
1. До лечения	54,6 \pm 8,2	60,7 \pm 9,6	67,6 \pm 11,9
2. Через 10 дн. после (ФТ)	35,4 \pm 5,3	45,6 \pm 5,9	59,4 \pm 8,6
3. Через 10 дн. после (КТ)	28,4 \pm 3,9	34,8 \pm 4,3	46,7 \pm 6,5
Достоверность различий	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ИЛ-4 пкг/мл			
1. До лечения	1,60 \pm 0,05	1,78 \pm 0,05	1,84 \pm 0,08
2. Через 10 дн. после (ФТ)	1,57 \pm 0,04	1,71 \pm 0,04	1,78 \pm 0,06
3. Через 10 дн. после (КТ)	1,48 \pm 0,03	1,64 \pm 0,04	1,71 \pm 0,05
Достоверность различий	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ФНОα пкг/мл			
1. До лечения	0,86 \pm 0,05	1,24 \pm 0,07	1,45 \pm 0,09
2. Через 10 дн. после (ФТ)	0,53 \pm 0,04	0,72 \pm 0,05	1,37 \pm 0,06
3. Через 10 дн. после (КТ)	0,36 \pm 0,04	0,45 \pm 0,04	1,18 \pm 0,05
Достоверность различий	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,02$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$

Примечание: p – достоверность различий в группах сравнения.

значимо ниже, чем у пациентов, получавших только монотерапию флеботропными препаратами (табл. 4).

По нашему мнению, улучшение показателей цитокинов, клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, у пациентов с варикозной трансформацией тазовых вен после применения комплексной терапии флеботропными препаратами в сочетании с метаболической и иммуотропной терапией приводит к повышению венозного сосудистого тонуса, уменьшению «сброса» и снижению конгестии крови в венозных сплетениях малого таза и нижних конечностей. Положительные гемодинамические изменения предотвращают индукцию венозного воспалительного ответа, одним из проявлений которого служит активизация иммунологических реакций.

Слабо выраженные положительные изменения параметров иммунитета у пациенток с III степенью варикозного расширения вен таза на фоне применения консервативной терапии указывают на целесообразность использования у этой группы больных на первоначальном этапе лечения хирургической коррекции (флебосклерозирование, клиппирование, перевязка и др. венозных сосудов) тазовой венозной конгестии («pelvic congestion syndrome», Taylor H.C.) с последующим назначением комплексной коррекции с использованием флебо-, иммуотропных и метаболических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов С.Г. Диагностика и лечение варикозной болезни вен таза: автореф. ... докт. мед. наук. – М., 2008. – 47 с.
2. Гус А.И., Хамошина М.Б., Бачурина С.М., Семендяев А.А., Меньшикова Л.В., Самчук П.М. Алгоритм обследования женщин с синдромом тазовых болей при подозрении на варикозную болезнь вен малого таза // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2011. – № 6, Ч. 2. – С. 252–255.
3. Орлова О.А. Система обследования и лечения больных с варикооариоцеле: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 31 с.
4. Протопопова Н.В., Семендяев А.А., Мышков Г.А., Бачурина С.М. Характер клинико-биохимических проявлений варикозной болезни вен малого таза у женщин // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – Иркутск, 2010. – № 27. – С. 54–55.
5. Ревякин В.И. Лапароскопические вмешательства на венах забрюшинного пространства // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 29–31.
6. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и др. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. – Рн/Д., 2000. – 163 с.
7. Таразов П.Г., Рыжков В.К., Прозоровский К.В., Гапченко Е.М. Чрескатетерная эмболизация при хроническом болевом синдроме, вызванном варикозным

расширением овариальных вен // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 4. – С. 48–49.

8. Семендяев А.А., Бачурина С.М., Бочков В.В. Эндотелиальные стимулы развития варикозной болезни вен малого таза // Мать и дитя: матер. XI Всерос. научн. форума. – М., 2010. – С. 503–504.

9. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткина М.И. Основы клинической флебологии. – М.: Медицина, 2005. – 311 с.

10. Черепанова М.А. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин: автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 22 с.

11. Beard R.W., Highman J.H., Pearce S. et al. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. – Lancet, 1984. – Vol. 11. – P. 946.

12. Perguin D.A., Warmerdam P.E., Yedema C.A. et al. Ovarian vein thrombosis // Ned Tijdschr Geneesk., 1997. – Vol. 141, N 48. – P. 2350–2353.

13. Taylor H.C. Vascular congestion and hyperemia; their effects on structure and function in the female reproductive system // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1949. – Vol. 57. – P. 637–653.

REFERENCES

1. Gavrilov S.G. Diagnostics and treatment of varicose disease of pelvic veins: abstract of doctorate dissertation. – Moskva, 2008. – 47 p.

2. Gus A.I., Khamoshina M.B., Bachurina S.M., Semendiyev A.A., Menshikova L.V., Samchuk P.M. Algorithm of examination of women with pelvic pain syndrome at suspicion of varicose disease of minor pelvis veins // Sibirskiy medicinskiy zhurnal. – Irkutsk, 2011. – N 6, Part 2. – P. 252–255.

3. Orlova O.A. Examination and treatment of patients with varicocele and pelvis pain syndrome: abstract of

dissertation of candidate of medical sciences. – Moskva, 2003. – 31 p.

4. Protopopova N.V., Semendiyev A.A., Mishkov G.A., Bachurina S.M. Character of clinical-biochemical manifestations // Aktualniye voprosi intensivnoy terapii. – Irkutsk, 2010. – N 27. – P. 54–55.

5. Reviakin V.I. Laparoscopic interventions on veins of retroperitoneal space // Akusherstvo i ginekologia. – 2005. – N 5. – P. 29–31.

6. Rimashevskiy N.V., Markina V.V., Volkov A.E. et al. Varicose disease and recurring phlebitis of pelvis minor in women. – Rostov-na-Donu, 2000. – 163 p.

7. Tarazov P.G., Rizhkov V.K., Prozorovskiy K.V., Gapchenko E.M. Transcatheter embolization at chronic pain syndrome caused by varicose ovarian veins // Akusherstvo i ginekologia. – 1995. – N 4. – P. 48–49.

8. Semendiyev A.A., Bachurina S.M., Bochkov V.V. Endothelial stimuli of development of varicose disease of pelvic veins // Mat' i ditya: materiali XI Vserossiyskogo nauchnogo foruma. – Moskva, 2010. – P. 503–504.

9. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M., Litkina M.I. Basics of clinical phlebology. – Moskva: Medicina, 2005. – 311 p.

10. Cherepanova M.A. Diagnostics and treatment of varicose veins of pelvis minor in women: abstract of dissertation of candidate of medical science. – Moskva, 2011. – 22 p.

11. Beard R.W., Highman J.H., Pearce S. et al. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. – Lancet, 1984. – Vol. 11. – P. 946.

12. Perguin D.A., Warmerdam P.E., Yedema C.A. et al. Ovarian vein thrombosis // Ned Tijdschr Geneesk., 1997. – Vol. 141, N 48. – P. 2350–2353.

13. Taylor H.C. Vascular congestion and hyperemia; their effects on structure and function in the female reproductive system // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1949. – Vol. 57. – P. 637–653.

Сведения об авторах

Гус Александр Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением функциональных методов исследования ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» (117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.)

Хамошина Марина Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6)

Бачурина Светлана Михайловна – доктор медицинских наук, ассистент кафедры семейной медицины ГБОУ ДПО Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования Минздрава России (664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100)

Семендяев Андрей Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии Иркутского государственного медицинского университета (660022, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1)

Черепанова Мария Андреевна – кандидат медицинских наук, врач УЗД Родильного дома № 25 Департамента здравоохранения г. Москвы (119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6; avchere2@mts.ru)

Дмитриева Татьяна Георгиевна – заведующая гинекологическим отделением Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» (664005, г. Иркутск, ул. Боткина, д. 10)

Ступин Дмитрий Андреевич – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии Иркутского государственного медицинского университета (660022, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1)

Information about the authors

Gus Aleksandr Iosifovich – M.D., professor, the head of Department of functional methods of research of “Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov” (117997, Moscow, Akademik Oparin str., 4)

Khamoshina Marina Borisovna – M.D., professor of the department of obstetrics and gynecology with course of lectures on perinatology of Russian University of People’s Friendship (117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 6)

Bachurina Svetlana Mikhaylovna – M.D., assistant lecturer of the department of family medicine of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100)

Cherepanova Maria Andreyevna – candidate of medical sciences, ultrasound diagnostician of Maternity Hospital N 25 of Moscow Department of Health Care (119333, Moscow, Fotiyeva str., 6; e-mail: avchere2@mts.ru)

Dmitriyeva Tatyana Georgievna – the head of Gynecology Unit of Road Clinical Hospital on the Station “Irkutsk Passazhirskiy” of “Russian Rail Roads” Public Corporation (664005, Irkutsk, Botkin str., 10)

Stupin Dmitriy Andreyevich – resident of the department of obstetrics and gynecology with the course of lectures on children and adolescent gynecology in Irkutsk State Medical University (660022, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1)

В.В. Долгих¹, М.В. Гомелля¹, Е.С. Филиппов², Л.В. Рычкова¹**ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ**¹ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН (Иркутск)²ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

При лабильной и стабильной артериальной гипертензии (АГ) выявлено практически одинаковое количество больных со снижением системы протеина С (ПС), антитромбина-III (АТ-III), протеина С (ПС) и аномалией Лейдена. При стабильной АГ снижение системы ПС было более выраженным. Снижение ПС выявлено только у детей при стабильной АГ. При стабильной АГ отмечалось достоверно большее количество больных со снижением протеина S (ПС). У детей с АГ целесообразно комплексное исследование гемостаза.

Ключевые слова: физиологические антикоагулянты, артериальная гипертензия

CHANGES IN THE SYSTEM OF PHYSIOLOGICAL ANTICOAGULANTS AT ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDRENV.V. Dolgikh¹, M.V. Gomellya¹, E.S. Filippov², L.V. Rychkova¹¹Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk²Irkutsk State Medical University, Irkutsk

At labile and stable hypertension (AH) practically we revealed equal number of patients with decreased activity of protein C system (PS), antithrombin-III (AT-III), protein C (PS), Leiden anomaly. With stable hypertension decreased activity of PS was more pronounced. Reduced activity of PS was found only in children with stable hypertension. Significantly greater number of patients with decreased activity PS were revealed at stable hypertension. Comprehensive study of hemostasis is advisable in children with AH.

Key words: physiological anticoagulants, hypertension

Хорошо известно, что тромботические осложнения нередко сопровождают АГ [3, 5]. Кроме того, на сегодняшний день представлено немало данных о патогенезе гемодинамических и иных нарушений в генезе тромботических нарушений при этой патологии [4, 6–9]. В этой связи проблеме нарушений свертывания крови при АГ посвящено значительное количество фундаментальных исследований, что подчеркивает ее актуальность. Частота встречаемости АГ среди детей и подростков – 4,8–18,0 % [1, 2]. Между тем, в педиатрии этот важный вопрос изучен недостаточно, что дало нам основание для исследования физиологических антикоагулянтов при лабильной и стабильной АГ у детей.

Цель работы: изучить частоту и уровень изменений активности системы ПС, АТ-III, ПС, резистентности фактора V (ФV) к антикоагулянтному действию системы ПС (Лейденской аномалии) у детей с лабильной и стабильной АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН обследовано 205 детей в возрасте от 9 до 17 лет, из них 170 детей с ЭАГ и 35 практически здоровых детей. Из числа 170 детей с ЭАГ у 80 была лабильная АГ, у 90 – стабильная АГ. У детей с лабильной АГ у 41 (51,2 %) выявлены протромботические нарушения гемостаза на основании проведения комплексного исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза (1-я группа), у детей со стабильной АГ данные нарушения были выявлены в 64 (71,1 %) случаях (2-я группа).

Контрольную группу составили 35 практически здоровых детей. У всех детей впервые исследовали активность системы ПС, АТ-III, ПС, наличие Лейденской аномалии методом хромогенных субстратов. Нормы активности: системы ПС–70–130 %, АТ-III–80–120 %, ПС–60–140 %, ПС–60–140 %, резистентности фактора V (ФV) к антикоагулянтному действию системы ПС (Лейденской аномалии) ≥ 120 сек. Исследование показателей проводили на автоматическом коагулометре STA-R Evolution (Roche Diagnostics) с реактивами фирмы Diagnostica Stago (Roche) на базе лаборатории гематологии Иркутского областного консультативно-диагностического центра.

Все дети, перед включением их в данное исследование, либо их родители (в случае не достижения 15-летнего возраста), подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, октябрь 2008).

Сравнение результатов проводили по формулам математической статистики. В описании представлены средние значения результатов исследования в группах (M) и значения стандартной ошибки (m). Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Excel с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» версии 6,0 (StatSoft, США). Для установления значимого различия использовался непараметрический критерий Крамера – Уэлча, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании показателей физиологических антикоагулянтов было установлено, что у 3 (7,3 %) детей при лабильной АГ активность системы ПС была снижена (менее 70,0 %) и отличалась от аналогичного показателя контрольной группы на 59,0 % ($p < 0,001$). При стабильной АГ активность системы ПС была снижена (менее 70,0 %) у 4 (6,3 %) детей и отличалась от аналогичного показателя контрольной группы на 65,0 % ($p < 0,001$). В контрольной группе изменений активности системы ПС выявлено не было. При этом активность системы ПС при стабильной АГ была достоверно ниже аналогичного показателя при лабильной АГ на 23,0 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Таким образом, при лабильной и стабильной АГ выявлено практически одинаковое количество больных, имеющих снижение активности системы ПС, но при стабильной АГ снижение активности системы ПС было более выраженным.

Известно, что система ПС является преобладающей системой первичных физиологических антикоагулянтов, осуществляющей ограничение коагуляции путем инактивации факторов (Ф) Va и VIIIa. Скрининг нарушений в системе ПС определяет сочетанный или изолированный дефицит ПС и PS, а также резистентность ФV к действию ПС, что в свою очередь имеет диагностическое значение при тромбофилиях, так как данные нарушения являются факторами повышенного тромбогенного риска. Следовательно, выявленное снижение активности системы ПС у детей при лабильной и в большей степени при стабильной АГ может способствовать развитию и прогрессированию тромботических осложнений.

При исследовании активности ПС было выявлено, что у 4 (6,3 %) детей при стабильной АГ активность данного антикоагулянта была снижена (менее 60,0 %) и отличалась от аналогичного показателя контрольной группы на 47,0 % ($p < 0,001$). Изменений активности ПС у детей при лабильной АГ и контрольной группы не было выявлено (табл. 1).

Как известно, ПС является естественным антикоагулянтом, ингибитором ФVa, ФVIIIa и его дефицит клинически значим, так как создает наклонность к

рецидивирующим тромбозам уже в молодом возрасте. Кроме этого, известно, что активированный ПС свои функции осуществляет с помощью других компонентов системы, в том числе – эндотелиального рецептора ПС. Следовательно, снижение активности ПС только при стабильной АГ может быть обусловлено более продолжительной гемодинамической травмой сосудистого эндотелия, чем при лабильной АГ, что закономерно снижает его атромбогенные свойства.

Следовательно, на основе полученных результатов, а также литературных данных о том, что снижение активности ПС является тромбофилическим состоянием, можно предположить о наличии патогенетической связи между снижением активности ПС и тромботическими осложнениями при стабильной АГ. Выявленные изменения у детей при стабильной АГ, возможно, являются фоном или даже пусковым механизмом развития предтромботических нарушений.

При исследовании активности PS было выявлено, что у 2 (4,9 %) детей при лабильной АГ активность исследуемого антикоагулянта была снижена (менее 60,0 %) и отличалась от аналогичного показателя контрольной группы на 35,1 % ($p < 0,01$). При стабильной АГ было установлено, что у 3 (4,7 %) детей активность PS была снижена (менее 60,0 %) в среднем на 61,5 % ($p < 0,001$) при сравнении с контрольными величинами. В контрольной группе изменений активности PS не было выявлено. При этом активность системы PS при стабильной АГ была достоверно ниже аналогичного показателя при лабильной АГ на 26,4 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Таким образом, при лабильной и стабильной АГ выявлено практически одинаковое количество больных, имеющих снижение активности системы PS, но при стабильной АГ снижение активности системы PS было более выраженным.

Как известно, PS выполняет функцию физиологического антикоагулянта в виде кофактора ПС путем инактивации факторов Va и VIIIa и, как упоминалось выше, ПС (как кофактор ПС) осуществляет свои функции при посредстве других компонентов системы, в том числе – эндотелиального рецептора ПС. Не исключается, что более выраженное снижение активности системы PS больных при стабильной АГ,

Таблица 1

Показатели физиологических антикоагулянтов у детей при ЗАГ (M ± m)

Группы исследования	p	Показатели				
		система ПС (%)	AT-III (%)	ПС (%)	PS (%)	лейденовская аномалия (сек)
1 группа (n = 41)		58,0 ± 4,6	75,0 ± 3,9	–	63,0 ± 4,2	90,4 ± 6,2
2 группа (n = 64)		35,0 ± 3,1	76,0 ± 3,8	49,5 ± 3,1	36,6 ± 1,8	101,8 ± 5,3
Контрольная группа (n = 35)		100,0 ± 3,6	99,3 ± 3,5	96,5 ± 3,5	98,1 ± 3,5	143,1 ± 4,2
	p_{1-2}	< 0,05	> 0,05	–	< 0,05	< 0,05
	p_{1-3}	< 0,001	< 0,01	–	< 0,01	< 0,001
	p_{2-3}	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: n – количество обследованных, M – среднее значение результатов исследования в группах, m – стандартная ошибка средней, p_{1-2} – различия в показателях между 1 и 2 группами (по критерию Крамера – Уэлча), p_{1-3} – различия в показателях между 1 группой и контролем (по критерию Крамера – Уэлча), p_{2-3} – различия в показателях между 2 группой и контролем (по критерию Крамера – Уэлча).

чем при лабильной АГ, может быть обусловлено более длительной гемодинамической травмой стенок кровеносных сосудов, чем при лабильной АГ.

Также наблюдалось изменение активности АТ-III, которое выразилось в снижении его активности (менее 80,0 %) при лабильной АГ на 24,3 % ($p < 0,01$), при стабильной АГ – на 23,3 % ($p < 0,01$) по сравнению с показателями контрольной группы. В контрольной группе изменений активности АТ-III не было выявлено (табл. 1). При лабильной АГ снижение активности АТ-III (менее 80,0 %) было выявлено у 1 (2,4 %) ребенка, при стабильной АГ – у 2 (3,1 %) детей. Статистически значимых различий активности АТ-III при лабильной АГ с аналогичным показателем при стабильной АГ выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 1). Таким образом, при лабильной и стабильной АГ было выявлено практически одинаковое количество больных, имеющих снижение активности АТ-III.

Известно, что АТ-III – универсальный основной ингибитор почти всех ферментных факторов свертывания, основной плазменный кофактор гепарина, имеющий диагностическое и прогностическое значение при тромбофилиях. АТ-III синтезируется в эндотелии и клетках печени. Снижение активности АТ-III при лабильной и стабильной АГ у детей может быть обусловлено гемодинамической травмой сосудистого эндотелия и может свидетельствовать о скрытой склонности к тромбозам при данной патологии.

При изучении резистентности ФВ к антикоагулянтному действию системы ПС было установлено, что у 2 (4,8 %) детей при лабильной АГ исследуемый показатель был понижен (менее 120,0 сек) в среднем на 52,7 сек ($p < 0,001$) при сравнении с контрольной группой. При стабильной АГ у 2 (3,1 %) детей резистентность ФВ к действию системы ПС была понижена (менее 120,0 сек) в среднем на 41,3 сек ($p < 0,001$) при сравнении с контрольной группой. В контрольной группе Лейденовская аномалия была выявлена у 1 (2,9 %) ребенка (табл. 1). Статистически значимых различий резистентности ФВ к действию системы ПС при лабильной АГ с аналогичным показателем при стабильной АГ выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 1). Таким образом, при лабильной и стабильной АГ было выявлено практически одинаковое количество больных, имеющих Лейденовскую аномалию.

Хорошо известно, что Лейденовская аномалия наследуется по доминантно-аутосомному типу и является причиной высокого риска тромбоза. Выявление Лейденовской аномалии требует проведения генетических методов исследований у детей с ЭАГ и кровных родственников больных для профилактики тромботических осложнений.

Таким образом, нарушения в системе физиологических антикоагулянтов при лабильной и стабильной АГ у детей характеризовались снижением активности практически всех исследуемых показателей. При лабильной и стабильной АГ выявлено практически одинаковое количество больных, имеющих снижение активности системы ПС, PS, АТ-III и Лейденовскую аномалию. Но, при стабильной АГ снижение активности системы ПС, PS было более выраженным, чем при лабильной АГ. Кроме этого, изменение актив-

ности ПС выявлено только у детей при стабильной АГ. Выявленные изменения свидетельствуют о более высоком тромбогенном риске при стабильной АГ, чем при лабильной АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с ЭАГ выявленные нарушения в системе физиологических антикоагулянтов, возможно, являются фоном (тем более, что при АГ имеется продолжительная травма сосудистого эндотелия, что закономерно снижает его атромбогенные свойства) или даже пусковым механизмом развития предтромботических нарушений при АГ. Несмотря на отсутствие у обследованных больных клинически значимых тромбозов, гиперкоагуляционная направленность гемостаза является потенциально опасной, создавая реальные предпосылки для возникновения указанных осложнений (особенно при инвазивных методах лечения и обследования). Учитывая полученные результаты и литературные данные о том, что снижения активности физиологических антикоагулянтов являются тромбофилическими состояниями, можно предположить наличие патогенетической связи между данными нарушениями и тромботическими осложнениями при ЭАГ. Для исключения наследственных тромбофилий у детей с АГ необходимо проведение генетических методов исследования. В дальнейшем необходимо обязательное обследование на тромбогенный риск кровных родственников больных для установления причин тромбофилий. Целесообразно включать методы исследования гемостаза в план диагностических мероприятий при АГ, начиная с детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугун О.В., Рычкова Л.В., Долгих В.В. Двадцатичетырехчасовое мониторирование артериального давления в диагностике эссенциальной артериальной гипертензии // Бюл. СО РАМН. – 2003. – № 2. – С. 49–53.
2. Погодина А.В., Долгих В.В., Рычкова Л.В. Эпидемиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков // Кардиология – 2006: материалы VIII Всерос. науч.-образоват. форума. – 2006. – С. 111–112.
3. Нефедова Ж.В. Метаболические и нейрофизиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 43 с.
4. Подчерняева Н. Тромбоз в педиатрической практике // Врач. – 2006. – № 9. – С. 20–23.
5. Чупрова А.В., Хозяинова Ж.В., Соловьев О.Н., Яхонтов Д.А. Состояние системы свертывания крови при артериальной гипертензии у детей // Педиатрия. – 1998. – № 6. – С. 48–52.
6. Biller J. Stroke in the young // Cerebrovascular disorders. – Philadelphia, PA, 1999. – P. 283–316.
7. Salomaa V., Rasi V., Kulantinal S. et al. Haemostatic factors a predictors of coronary events and total mortality // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2002. – Vol. 22, N 2. – P. 353–358.
8. Woodward M., Lowe G.D., Rumley A. et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation

markers: The Third Glasgow Monica Survey II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease // Br. J. Haematol. – 1997. – Vol. 97. – P. 785–797.

10. Ridker P.M., Gaboury C.L., Conlin P.R. et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 1969–1973.

REFERENCES

1. Bugun O.V., Rychkova L.V., Dolgikh V.V. Twenty-four hour blood pressure monitoring in diagnosis of essential hypertension // Bul. SO RAMN. – 2003. – N 2. – P. 49–53.

2. Pogodina A.V., Dolgikh V.V., Rychkova L.V. Epidemiological aspects of hypertension in children and adolescents // Cardiology. – 2006: Materials of VIII Scientific-educat. forum. – 2006. – P. 111–112.

3. Nefedova Zh.V. Metabolic and neurophysiological aspects of hypertension in children and adolescents: abstract of M.D. dissertation. – Novosibirsk, 2007. – 43 p.

4. Podchernyaeva N. Thrombosis in pediatric practice // Vrach. – 2006. – N 9. – P. 20–23.

6. Chuprova A.V., Khozyainova J.V., Solovyov O.N., Yakhontov D.A. State of blood coagulation system in children with arterial hypertension // Peditria. – 1998. – N 6. – P. 48–52.

7. Biller J. Stroke in the young // Cerebrovascular disorders. – Philadelphia, PA, 1999. – P. 283–316.

8. Salomaa V., Rasi V., Kulantinal S. et al. Haemostatic factors a predictors of coronary events and total mortality // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2002. – Vol. 22, N 2. – P. 353–358.

9. Woodward M., Lowe G.D., Rumley A. et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The Third Glasgow Monica Survey II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease // Br. J. Haematol. – 1997. – Vol. 97. – P. 785–797.

10. Ridker P.M., Gaboury C.L., Conlin P.R. et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 1969–1973.

Сведения об авторах

Долгих Владимир Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, раб. тел. 8 (3952) 20-76-36)

Гомелля Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБУ НЦ ПЗС и СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, раб. тел. 8 (3952) 20-76-36), ассистент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, раб. тел. 8 (3952) 24-38-25, дом. тел. 8 (3952) 46-21-88; e-mail: marina_gomellya@mail.ru)

Филиппов Евгений Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, раб. тел. 8 (3952) 24-38-25, дом. тел. 8 (3952) 54-13-50)

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая отделом клинической педиатрии ФГБУ НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, раб. тел. 8 (3952) 24-68-21, дом. тел. 8 (3952) 537003)

Information about the authors

Dolgikh Vladimir Valentinovich – professor, M.D., Deputy Director of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Irkutsk, Timiryzev str., 16, 664003, tel.: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: clinica@irk.ru)

Gomellya Marina Vladimirovna – candidate of medical sciences, scientific worker of the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Disease of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, assistant lecturer of the Department Pediatrics of Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Timiryzev str., 16, 664003, tel.: 8 (3952) 20-76-36; Krasnogo Vosstanya str., 1; tel.: 8 (3952) 24-38-25, 8 (3952) 46-21-88; e-mail: marina_gomellya@mail.ru)

Filippov Evgeniy Semionovich – professor, M.D., Head of the Department of Pediatrics on the faculty of training and retraining of specialists of Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Krasnogo Vosstanya str., 1; tel.: 8 (3952) 24-38-25, 8 (3952) 54-13-50)

Rychkova Lubov Vladimirovna – M.D., Head of the Department of Clinical Pediatrics of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Irkutsk, Timiryzev str., 16; 664003, tel.: 8 (3952) 24-68-21, 8 (3952) 537003; e-mail: clinica@irk.ru)

Н.А. Мироманова

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 (IL-17A G-197A, IL-17F HIS161ARG) В ПАТОГЕНЕЗЕ ГРИППА У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Чита

Представлены результаты исследования встречаемости генотипов полиморфного маркера гена интерлейкина-17 (IL-17A G-197A, IL-17F His161Arg) у 141 ребенка при гриппе. Установлено, что генотипы G/A гена IL-17A G-197A и His/Arg гена IL-17F His161Arg выступают как факторы защиты у детей при сезонном гриппе. А при гриппе A H1N1/v генотипы G/A гена IL-17A G-197A и His/Arg гена IL-17F His161Arg ассоциированы с риском возникновения заболевания. Тяжелые формы пандемического гриппа сопровождаются частым выявлением аллели Arg и более редким – His гена IL-17F His161Arg по сравнению с нетяжелыми формами гриппа A H1N1/v.

Ключевые слова: грипп, дети, полиморфизм, интерлейкин

VALUE OF POLYMORPHISM OF A GENE OF INTERLEUKIN-17 (IL-17A G-197A, IL-17F HIS161ARG) IN A PATHOGENESIS OF THE INFLUENZA IN CHILDREN

N.A. Miromanova

Chita State Medical Academy, Chita

The results of research of occurrence of genotypes of a polymorphic marker of a gene of interleukin-17 (IL-17A G-197A, IL-17F His161Arg) in 141 children at a influenza are presented in the article. It is established, that genotypes G/A of gene IL-17A G-197A and His/Arg gene IL-17F His161Arg act as factors of protection in children at a seasonal influenza. And at a influenza A H1N1/v genotypes G/A of gene IL-17A G-197A and His/Arg gene IL-17F His161Arg are associated with risk of occurrence of a disease. Serious forms of a pandemic influenza are accompanied by frequent revealing of allele Arg and more rare – of His gene IL-17F His161Arg in comparison with not serious forms of a influenza A H1N1/v.

Key words: influenza, children, polymorphism, interleukin

Современная концепция патогенеза инфекционных заболеваний основана на изучении генетических ассоциаций специфических кандидатных генов, вовлеченных в регуляцию иммунного ответа. В соответствии с данной концепцией, генетические факторы человека могут играть важную роль в исходе инфекционной болезни. В частности, полиморфизм генов, контролирующих проникновение, репликацию и элиминацию патогена, а также генов, инициирующих более поздние этапы иммунопатогенеза, влияет на течение и исход инфекционной болезни [7, 9, 10]. К генам, контролирующим тип иммунного ответа, чувствительность или резистентность к инфекции, а также предрасположенность к разным формам течения болезни и развитию осложнений, относятся, прежде всего, гены цитокинов.

Одной из инфекций, имеющих огромное социально-экономическое значение, является грипп [6]. Генетическая способность вирусов гриппа к антигенной изменчивости обуславливает высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности этой инфекции в виде повсеместного распространения, вовлечения в эпидемический процесс всех возрастных групп с формированием крупных эпидемий и пандемий [5]. В марте 2009 года практически одновременно в Мексике и Калифорнии на спаде сезонной заболеваемости гриппом зарегистрирована заболеваемость и смертность от гриппа, отличающегося тяжелой клинической картиной с серьезными осложнениями, включающими бронхит, пневмонию и отек

легких. Вирусные изоляты, полученные от первых пациентов, принадлежали к подтипу вируса гриппа A H1N1, в дальнейшем установлено его тройное происхождение с сочетанием генов гриппа свиней, птиц и человека. Новый вирус гриппа стал стремительно распространяться по миру, и уже в октябре 2009 года вирус A H1N1/v (вирус пандемического гриппа) – абсолютная копия Калифорнийского вируса, полностью господствовал на территории России [3]. Отличительной особенностью данной эпидемии стало вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных групп населения, в том числе и детей, но с избирательной тяжестью и высокой летальностью среди лиц молодого возраста, имеющих ожирение, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, вследствие вторичной вирусно-бактериальной пневмонии с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Тяжелые и генерализованные формы инфекционного процесса сопровождаются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с формированием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [1]. В развитии ССВР наиболее важным звеном считают гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, особенно – интерлейкина (IL)-1 β , фактора некроза опухолей α (TNF α) [4]. Не менее интересна и роль других провоспалительных цитокинов как основных регуляторов функций иммунной системы в патогенезе гриппа A H1N1/v. Особый интерес представляет изучение роли одного из малоизученных при заболеваниях органов дыхания провоспалительного цитокина -

IL-17. В настоящее время семейство гомодимерных молекул IL-17 включает несколько членов - IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, 17E и 17F [11]. При этом доминирующую роль в регуляции иммунитета выполняет IL-17A. Показано, что IL-17A является наиболее активным в индуцировании продукции β -дефензина-2, колониестимулирующего фактора для гранулоцитов (G-CSF), которые являются основными компонентами врожденного иммунитета дыхательных путей [2]. Однако, увеличенная продукция IL-17A и 17F может привести к воспалению дыхательных путей и повышению гиперреактивности эпителия легких. Более того, IL-17A участвует в индукции экспрессии индуцибельной синтазы азота и увеличении продукции эндотелиальными клетками оксида азота, гиперпродукция которого имеет существенное значение в формировании ССВР [2]. Некоторые работы продемонстрировали экспрессию рецептора для IL-17A в легких, а также то, что IL-17A активирует продукцию адгезивной молекулы ICAM-1 фибробластами, уровень которых повышен у больных при заболеваниях легких [13]. Более того, IL-17A является потенциальным стимулятором провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF, которые участвуют в ремоделировании дыхательных путей при бронхиальной астме. Кроме того, активация рецептора для IL-17A в гладкомышечных клетках дыхательных путей может приводить к индукции синтеза IL-8, а следовательно к миграции нейтрофилов в бронхи и к острому воспалению [2]. Не менее интересна и гипотеза, свидетельствующая о стимуляции IL-17 гранулопоэза путем усиления экспрессии G-CSF [12]. Согласно данной гипотезе, в процессе апоптоза нейтрофилов дендритными клетками и моноцитами происходит снижение IL-23, за которым следует снижение концентрации IL-17, и как результат, снижение продукции нейтрофилов. Утилизация апоптотических нейтрофилов, осуществляемая в тканях, вызывает снижение продукции IL-17 с дальнейшим подавлением G-CSF и уменьшением генерации нейтрофилов. Окончание процесса апоптоза знаменуется подъемом экспрессии IL-23, затем IL-17 и G-CSF. Представленная гипотеза может объяснить дополнительные механизмы формирования нейтропении и феномена «лейкоцитарной депрессии» у больных с тяжелыми формами гриппа.

Таким образом, изучение роли IL-17 и его генетических полиморфизмов позволит расширить представления о патогенезе и особенностях течения

гриппа А H1N1/v у детей – носителей полиморфных маркеров.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости генотипов полиморфных маркеров гена интерлейкина-17 (IL-17A G-197A и IL-17F His161Arg) при гриппе А H1N1/v у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 141 ребенок с неосложненным течением гриппа. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2008 – поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Основную группу исследуемых составили 114 детей с гриппом А H1N1/v, проходивших стационарное лечение в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (Забайкальский край) в эпидемический сезон октябрь–декабрь 2009 года. Группу сравнения составили 27 детей с сезонным гриппом А H3N2 в постэпидемический период.

Диагноз гриппа А H1N1/v устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и верифицировался путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА) в парных сыворотках с нарастанием титра антител. Сезонный грипп устанавливался на основании идентификации РНК вируса гриппа А H3N2 в назофарингеальных мазках. Распределение исследуемых по группам, полу и возрасту представлены в таблице 1.

Для определения тяжести течения гриппа А H1N1/v пользовались общепринятой классификацией гриппа [8]. В качестве контрольной группы для оценки распределения генотипов исследуемых полиморфизмов в популяции обследовано 200 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбраны точки мутации IL-17A в позиции 197 (G > A) и IL-17F 161 (His > Arg). Амплификацию проводили в термоцикле (модель Ре «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе

Распределение больных по группам, полу и возрасту

Таблица 1

Группы обследуемых	Число наблюдений, n	Возраст, мес. (M \pm m)	Пол (абс.ч. / %)	
			мальчики	девочки
Грипп А H1N1/v легкой степени тяжести	40	38,5 \pm 8,7	27 (67,5 %)	13 (32,5 %)
Грипп А H1N1/v средней степени тяжести	56	56,5 \pm 8,7	29 (51,8 %)	27 (48,2 %)
Грипп А H1N1/v тяжелой степени тяжести	18	59,3 \pm 8,2	7 (38,9 %)	11 (61,1 %)
Сезонный грипп	27	45,6 \pm 5,5	12(44,5 %)	15 (55,5 %)

использовались стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех» – «SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3%-ном агарозном геле с добавлением бромистого этидия, проходящего в ультрафиолетовом свете.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью программы «BIOSTAT». При сравнении частот и групп по качественному бинарному признаку пользовались критерием χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения частот аллельных вариантов генов применялся закон Харди – Вайнберга. С целью оценки ассоциаций аллелей с генотипом рассчитывали относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение распространенности генотипов полиморфного локуса G-197A гена IL-17A, His161Arg гена IL-17F в группе больных и контрольной группе соответствовало ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга. Распространенность генотипов гена IL-17A G-197A и гена IL-17F His161Arg у здоровых лиц и при гриппе представлена в таблице 2.

Выявление генотипов G/G, G/A и A/A полиморфного локуса гена IL-17A G-197A у детей с гриппом АН1N1/v, независимо от тяжести течения инфекционного процесса, отличалось от группы здоровых лиц ($p = 0,0001$). Так, генотип G/G встречался у детей при пандемическом гриппе реже, а генотип G/A – чаще. Генотип A/A наблюдался только у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа АН1N1/v, причем у последних в 5,5 раз чаще. Исследуемые генотипы гена IL-17A G-197A у детей при сезонном гриппе обнаруживались с такой же частотой, что и в группе контроля ($p = 0,75$). При этом, распространенность генотипов статистически отличалась между группами пациентов с сезонным гриппом и гриппом АН1N1/v, независимо от тяжести течения ($p = 0,0001$). Статистически значимой

разницы в частоте регистрации генотипов IL-17A G-197A у пациентов с различной тяжестью течения пандемического гриппа не выявлено.

Аналогичная ситуация отмечена нами при исследовании генотипов гена IL-17F His161Arg. Обнаружение генотипов His/His, His/Arg отличалось от контроля исключительно у детей при гриппе АН1N1/v, независимо от тяжести его течения ($p = 0,0001$). В результате сравнения частоты выявления исследуемых генотипов IL-17F His161Arg показано, что генотип His/His у детей при гриппе А Н1N1/v встречался реже, чем у больных с сезонным гриппом ($p = 0,0001$), а генотип His/Arg – чаще ($p = 0,0001$). Генотип Arg/Arg не встречался у детей группы контроля и группы сравнения, а регистрация его при тяжелом течении гриппа А Н1N1/v была выше более, чем в 5 раз по сравнению со среднетяжелым течением заболевания. Кроме того, выявлена статистическая разница в обнаружении генотипов между группами пациентов с легким и тяжелым течением пандемического гриппа, при последнем реже регистрировался генотип His/His и чаще – генотип His/Arg, а генотип Arg/Arg обнаруживался только у детей с тяжелыми формами гриппа А Н1N1/v ($p = 0,023$). При тяжелом течении гриппа, при сопоставлении со среднетяжелым его течением, наблюдалась сходная картина: генотип His/His встречался реже, генотип His/Arg – чаще ($p = 0,041$).

Частота аллельных вариантов в гене IL-17A G-197A и гене IL-17F His161Arg у здоровых лиц и при гриппе показана в таблице 3.

По сравнению с группой контроля у детей с пандемическим гриппом, независимо от тяжести течения, аллель G полиморфного маркера гена IL-17A G-197A встречалась реже, а аллель А – чаще ($p = 0,0001$). Частота аллелей G и А у больных с сезонным гриппом не отличалась от таковой у здоровых детей ($p = 0,612$). При этом, при гриппе А Н1N1/v данные аллельные варианты отличались не только от группы контроля, но и в сопоставлении с группой сравнения ($p = 0,0001$). Статистической разницы в частоте обна-

Таблица 2
Распределение генотипов IL-17A (G-197A) и IL-17F (His161Arg) среди больных гриппом и здоровых индивидуумов

Генотип	Группа контроля (n = 200)	Группа сравнения (n = 27)	Грипп А Н1N1/v легкой степени (n = 40)	Грипп А Н1N1/v средней степени (n = 56)	Грипп А Н1N1/v тяжелой степени (n = 18)
Генотип G/G IL-17A G-197A	160 (80 %)	23 (85 %)	10 (25 %)***	15 (27 %)***	3 (17 %)***
Генотип G/A IL-17A G-197A	38 (19 %)	4 (15 %)	30 (75 %)***	40 (71 %)***	13 (72 %)***
Генотип A/A IL-17A G-197A	2 (1 %)	–	–	1 (2 %)***	2 (11 %)***
Генотип His/His IL-17F His161Arg	160 (80 %)	24 (89 %)	11 (27,5 %)***	16 (28 %)***	1 (6 %)***/##
Генотип His/Arg IL-17F His161Arg	40 (20 %)	3 (11 %)	29 (72,5 %)***	39 (70 %)***	15 (83 %)***/##
Генотип Arg/Arg IL-17F His161Arg	–	–	–	1 (2 %)***	2 (11 %)***/##

Примечание: * – статистическая значимость различий с контролем; ** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения; *** – статистическая значимость различий между группами больных с гриппом при легком течении; # – статистическая значимость различий между группами больных со среднетяжелым и тяжелым гриппом.

Частота аллельных вариантов в гене IL-17A полиморфизма G-197A и в гене IL-17F полиморфизма His161Arg среди больных гриппом и здоровых индивидуумов, (P)

Аллель	Группа контроля (n = 200)	Группа сравнения (n = 27)	Грипп А Н1N1/v легкой степени (n = 40)	Грипп А Н1N1/v средней степени (n = 56)	Грипп А Н1N1/v тяжелой степени (n = 18)
Аллель G гена IL-17A G-197A	0,9	0,93	0,62 ^{***}	0,62 ^{***}	0,53 ^{***}
Аллель A гена IL-17A G-197A	0,1	0,07	0,38 ^{***}	0,38 ^{***}	0,47 ^{***}
Аллель His гена IL-17F His161Arg	0,9	0,94 ^{***}	0,64 ^{***}	0,63 ^{***}	0,47 ^{***/###}
Аллель Arg гена IL-17F His161Arg	0,1	0,06 ^{***}	0,36 ^{***}	0,37 ^{***}	0,53 ^{***/###}

Примечание: * – статистическая значимость различий с контролем; ** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения; *** – статистическая значимость различий между группами больных с гриппом при легком течении; # – статистическая значимость различий между группами больных со среднетяжелым и тяжелым гриппом.

ружения аллелей G и A у детей с различной тяжестью течения пандемического гриппа нами не выявлено. При определении частоты аллельных вариантов в гене IL-17F полиморфизма His161Arg выявлено, что их встречаемость рознилась от контроля у детей с гриппом А Н1N1/v ($p=0,0001$) и не отличалась у пациентов при сезонном гриппе ($p = 0,434$). Регистрация аллельных вариантов полиморфного маркера IL-17F His161Arg отличалась и между группами больных с сезонным гриппом и гриппом А Н1N1/v, независимо от тяжести течения ($p = 0,0001$). У детей с разной тяжестью течения пандемического гриппа частота выявления аллелей His и Arg полиморфного локуса IL-17F His161Arg оказалась отличной друг от друга. Так, при тяжелом течении пандемического гриппа аллель His встречался достоверно реже, а аллель Arg – чаще, чем у детей с нетяжелыми формами гриппа А Н1N1/v ($p = 0,023$, $p = 0,033$, соответственно при легкой и тяжелой форме).

Расчет относительного риска показал, что у детей с сезонным гриппом генотип G/A гена IL-17A G-197A (OR = 0,7 [-3,63; 1,73], ОШ = 0,68 [-3,94; 1,86]) и генотип His/Arg гена IL-17F His161Arg (OR = 0,56 [-4,69; 1,49], ОШ = 0,53 [-5,02; 1,56]) выступают как факторы защиты. Тогда как эти же генотипы ассоциированы у детей с риском заболевания гриппом А Н1N1/v. При легком течении пандемического гриппа OR с генотипом G/A гена IL-17A G-197A составил 3,57 [2,37; 4,55], при среднетяжелом – 3,57 [2,45; 4,47], а при тяжелом – 4,49 [2,87; 5,3]. OR при легком течении пандемического гриппа His/Arg гена IL-17F His161Arg составил 3,62 [2,38; 4,62], при среднетяжелом – 3,66 [2,49; 4,56], а при тяжелом – 5,28 [3,36; 5,68].

Таким образом, выявленные различия в частоте регистрации генотипов IL-17A G-197A и IL-17F His161Arg у детей с гриппом А Н1N1/v со здоровыми индивидуумами, но и с больными при сезонном гриппе, позволяет предположить у них разную продукцию данного цитокина. Вероятно, что пандемический грипп у детей сопровождается гиперпродукцией IL-17, вызывая не только индукцию образования других провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α), тем самым поддерживая системный воспалительный

ответ, но и способствуя усугублению воспалительного процесса в респираторном тракте. С другой стороны, высокий уровень IL-17 способен усиливать продукцию и G-CSF, направленного на стимуляцию гранулопоэза. Данным фактом можно объяснить отсутствие у большинства из наблюдаемых нами пациентов тяжелых форм нейтропении, даже при тяжелом течении болезни.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность генотипов G/G и G/A гена IL-17A G-197A, а также генотипов His/His и His/Arg IL-17F гена His161Arg у детей при сезонном гриппе не отличается от здоровой популяции.
2. Генотипы G/A гена IL-17A G-197A и His/Arg гена IL-17F His161Arg выступают как факторы защиты у детей при сезонном гриппе.
3. Распространенность генотипов G/G и G/A гена IL-17A G-197A, а также генотипов His/His и His/Arg IL-17F гена His161Arg у детей с пандемическим гриппом отличалась от здоровых детей и группы больных с сезонным гриппом.
4. При гриппе А Н1N1/v генотипы G/A гена IL-17A G-197A и His/Arg гена IL-17F His161Arg ассоциированы с риском возникновения заболевания.
5. Тяжелые формы пандемического гриппа сопровождаются частым выявлением аллели Arg и более редким – His гена IL-17F His161Arg по сравнению с нетяжелыми формами гриппа А Н1N1/v.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
3. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Сологуб Т.В., Романцов М.Г. Грипп А Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция. – СПб., 2009. – 43 с.
4. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб.: Диалект, 2006. – 304 с.
5. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г. и др. Распространение нового

пандемического вируса гриппа А H1N1v в России // Вопросы вирусологии. – 2010. – № 3. – С. 4–9.

6. Онищенко Г.Г. Эпидемическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом типа А H1N1 в Российской Федерации и в мире // Журнал микробиологии. – 2010. – № 1. – С. 3–10.

7. Пальцев М.А. Введение в молекулярную медицину. – М.: Медицина, 2004. – 496 с.

8. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных инфекций у детей. – М., 2001. – 16 с.

9. Фрейдin М.Б., Гончарова И.А., Рудко А.А. Генетические основы подверженности инфекционным заболеваниям // Молекулярная медицина. – 2006. – № 3. – С. 39–46.

10. Miyari I., DeVincenzo J.P. Human genetic factor and respiratory syncytial virus disease severity // Clin. Microbiol. Rev. – 2008. – Vol. 21. – P. 686–703.

11. Mosley N., Haundenschild D., Rose L., Reddi A. Interleukin-17 family and IL-17 receptors // Cytocines. – 2003. – Vol. 14. – P. 155–174.

12. Stark M., Huo Y., Burcin T. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17 // Immunity. – 2005. – Vol. 22 – P. 285–294.

13. Yao Z., Painter S., Fanslow W. Human IL-17: a novel cytokine derived from T-cell // J. Immunol. – 1995. – Vol. 155. – P. 5483–5486.

REFERENCES

1. Ershov F.I., Kiseliyov O.I. Interferons and their inducers (from molecules to medicines). – Moskva: GEOTAR-Medicina, 2005. – 356 p.

2. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. – Sankt-Peterburg: Foliant, 2008. – 552 p.

3. Kiseliyov O.I., Yershov F.I., Sologub T.B., Romantsov M.G. Influenza A H1N1 as typical emergent infection. – Sankt-Peterburg, 2009. – 43 p.

4. Kozlov V.K. Sepsis: etiology, immunopathogenesis, present-day conception of immune therapy. – Sankt-Peterburg: Dialekt, 2006. – 304 p.

5. L'vov D.K., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G. et al. Spread of new pandemic virus of influenza type A H1N1v in Russia // Voprosi virusologii. – 2010. – N 3. – P. 4–9.

6. Onishchenko G.G. Epidemic situation on influenza caused by highly pathogenic A type virus H1N1 in Russian Federation and in the world // Zhurnal microbiologii. – 2010. – N 1. – P. 3–10.

7. Paltsev M.A. Introduction in molecular medicine. – Moskva: Medicina, 2004. – 496 p.

8. Uchaykin V.F. Diagnostics, treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in children. – Moskva, 2001. – 16 p.

9. Freydin M.B., Goncharova I.A., Rudko A.A. Genome backgrounds of susceptibility to infectious diseases // Molekuliarnaya medicina. – 2006. – N 3. – P. 39–46.

10. Miyari I., DeVincenzo J.P. Human genetic factor and respiratory syncytial virus disease severity // Clin. Microbiol. Rev. – 2008. – Vol. 21. – P. 686–703.

11. Mosley N., Haundenschild D., Rose L., Reddi A. Interleukin-17 family and IL-17 receptors // Cytocines. – 2003. – Vol. 14. – P. 155–174.

12. Stark M., Huo Y., Burcin T. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17 // Immunity. – 2005. – Vol. 22 – P. 285–294.

13. Yao Z., Painter S., Fanslow W. Human IL-17: a novel cytokine derived from T-cell // J. Immunol. – 1995. – Vol. 155. – P. 5483–5486.

Сведения об авторах

Мироманова Наталья Анатольевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекций ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия МЗ РФ (672090, г. Чита, ул. Горького, 39А; тел.: 8 (3022) 39-51-43)

Information about the authors

Miromanova Natalia Anatolievna – candidate of medical sciences, Head of the Department of Children's Infections of Chita State Medical Academy (Chita, Gorkogo str., 39A, 672090; tel.: 8 (3022) 39-51-43)

Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская, А.С. Сергеева, Л.Б. Корякина

СФЕРОЦИТАРНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ И ЕЕ СВЯЗЬ С БИОХИМИЧЕСКИМИ, ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИМИ И РЕОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, г. Иркутск

Целью работы было изучить особенности влияния различных факторов крови на развитие сфероцитоза у больных ИБС и гипертонической болезнью. Обследовано 30 больных ИБС и 24 больных гипертонической болезнью с изучением у них клинического статуса и биохимических параметров крови, показателей гемостаза, анализа клеток крови. Обнаружено, что у больных гипертонической болезнью увеличение пула сфероцитарных клеток было закономерно сопряжено с повышенным образованием оксида азота, в то время как у больных ИБС явление сфероцитоза было обусловлено увеличением концентрации активных форм кислородных метаболитов.

Ключевые слова: эритроциты, сфероцитоз, свойства крови, сердечно-сосудистая патология

THE SPHERICITY OF ERYTHROCYTES AND ITS COMMUNICATION WITH BIOCHEMICAL, HEMOSTASIS AND RHEOLOGICAL BY PROPERTIES OF BLOOD AT THE PATIENTS WITH CORONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Yu.I. Pivovarov, T.E. Kurilskaya, A.S. Sergeyeva, L.B. Koryakina

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The aim of the work was to study the peculiarities of the influence of blood factors on the development of spherocytosis in patients with coronary disease and arterial hypertension. The study involved 30 patients with coronary disease and 24 patients arterial hypertension with the study of their clinical status and biochemical parameters of blood, hemostasis, blood cell analysis. It was found that the increase in the pool spherocytic cells in patients with arterial hypertension were associated with increased nitric oxide production, while in patients with coronary disease spherocytosis was due to an increase in the concentration of reactive oxygen metabolites.

Key words: erythrocytes, spherocytosis, property of blood, cardiovascular disease

Нарушения функциональных свойств эритроцитов, в основе которых лежат изменения структурно-метаболического состояния красных клеток крови, являются существенными факторами в формировании гипоксического синдрома, что, несомненно, важно при такой патологии сердечно-сосудистой системы, как ИБС или гипертоническая болезнь [10, 12]. Несостоятельность определенного пула циркулирующих эритроцитов проникать в сосуды микроциркуляторного русла для осуществления эффективного газообмена, несомненно, связана с патологическими изменениями в самой мембране этих клеток [12]. Такие изменения в цитоскелете эритроцитов могут проявляться в различных формах отклонения от нормальных клеток, в том числе и в виде сфероцитоза. В связи с этим важно было установить, при каких условиях отклонения различных показателей крови может развиваться сфероцитоз у больных гипертонической болезнью и ИБС.

Цель работы: изучить особенности влияния различного уровня биохимических, гемостазиологических и гемореологических показателей крови на развитие сфероцитоза у больных ИБС и гипертонической болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие пациенты ИБС со стабильной формой стенокардии напряжения (СН) II–III класса тяжести ($n = 30$) и больные с гипер-

тонической болезнью (ГБ) I–II стадии, 1–2 степени ($n = 24$). Все пациенты были мужского пола, возраст больных СН составил $52 \pm 0,9$, больных ГБ – $41 \pm 3,2$ лет. Диагноз СН подтверждали по классификации Канадской ассоциации кардиологов в сочетании с положительными результатами обследования (пробы с физической нагрузкой, суточного ЭКГ-мониторирования и результатов коронарографии). Диагноз ГБ устанавливался по данным анамнеза и клинико-инструментального обследования. Дифференциальная диагностика для исключения симптоматических АГ проводилась в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2004, 2008). Критериями исключения для обеих категорий больных являлись: наличие у больных ХСН выше III–IV стадии по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), острый инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес., нарушения ритма сердца, обострение интеркуррентных заболеваний. В группу больных СН не включали пациентов с сопутствующей артериальной гипертонией выше I степени. У больных ГБ особое внимание обращали на отсутствие приступов стенокардии напряжения.

Для сравнения выявленных закономерностей в отклонении показателя сферичности эритроцитов (ПСЭ) у больных с нормой все изучаемые параметры определялись у клинически здоровых мужчин-до-

норов ($n = 12$), средний возраст которых составил $27 \pm 2,5$ лет.

Все пациенты были ознакомлены с целями и протоколами исследования. Письменное согласие не являлось обязательным критерием включения в исследование.

ПСЭ рассчитывали по общепринятой формуле: $ПСЭ = \text{средний диаметр эритроцита (D)} / \text{толщина эритроцита (T)}$, где T – найденный объем эритроцитов / площадь его основания ($\pi \cdot r^2$), а D – $7,3 \mu$. Объем эритроцитов определялся с помощью гематологического анализатора «SYSMEX 4000» (Япония). ПСЭ в норме составляет 3,4–3,9 усл. ед. При этом показание ниже 3,4 означает тенденцию к сфероцитозу.

В структурных фрагментах мембраны эритроцитов рассчитывали процент мембранно-связанного гемоглобина (МСГ) по убыли гемоглобина в гемолизате до и после центрифугирования на спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длине 536 нм. Уровень сорбции низко- и средне-молекулярных пептидов (НСМпт усл. ед.) на мембране клеток красной крови определяли в области длин волн 210–260 нм на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) после предварительного осаждения крупномолекулярных белков.

Использование этих двух эритроцитарных показателей было обусловлено известными данными литературы о том, что в условиях свободно-радикального окисления гемоглобин, связываясь с мембранным скелетом, разрушает белковую структуру и способствует окислению фосфолипидов через Ca^{2+} -зависимую липооксигеназную активность [14]. Поэтому увеличение МСГ может указывать на нарушение целостности мембраны эритроцитов. Кроме того, при патологиях, сопровождающихся усилением процессов свободно-радикального окисления, в результате активации протеолиза, в крови накапливается большое количество продуктов деградации белков низко- и средне-молекулярной природы массой 300–5000 Д [5, 11]. Эти пептиды во многом способны соединяться и блокировать рецепторы клеток, неадекватно воздействуя на их функции, а также образовывать прочные комплексы с альбуминами.

Наряду с этим у всех пациентов и доноров изучали вязкость цельной крови ($\text{мПа} \times \text{с}^{-1}$) в сосудах микроциркуляции различного калибра ($v_{10}, v_{20}, v_{30}, v_{50}, v_{100}, v_{200} - \mu$) на анализаторе АКР-2 (Россия). В плазме крови также измеряли адгезию тромбоцитов (АДГтр), агрегацию тромбоцитов с АДФ (АГРтр с АДФ), спонтанную агрегацию тромбоцитов (СПагртр) на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола» (Россия). Активность антитромбина-III, плазминогена и фактора Виллебранда оценивали с помощью автоматического коагулометра ВСТ (Германия, США). Уровень фибриногена устанавливали фотометрическим методом на фотометре V-50 (Германия). Содержание малонового диальдегида в плазме крови (МДАпл) и эритроцитов (МДАэр) определяли по методике Гончаренко М.С. и соавт [1]. Уровень ЛПВП, ЛПНП, ТГ, мочевой кислоты, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), сывороточного Fe, Na, Ca, Mg, общего билирубина, мочевины и альбумина, а также активности АЛТ и АСТ определя-

ли на автоматическом биохимическом анализаторе «Синхрон-9» фирмы «Векман» (США)).

Кроме того в крови исследовалось содержание нитритов, эндотелина-1 и активность АПФ. Концентрацию нитритов в плазме крови определяли с помощью реактива Грисса по интенсивности окраски при длине волны 540 нм на фотометре V-50 (Германия) Уровень нитритов использовался как косвенный показатель продукции оксида азота (NO). Содержание эндотелина-1 в плазме определяли с помощью иммуоферментного набора эндотелин (1-21) «Biomedica Gruppe» (Кат. № 442-0052) по протоколу, рекомендуемому фирмой, на иммуоферментном анализаторе «Stat Fax-2600» «Labsystems» (США). Уровень активности АПФ оценивали энзиматическим методом, используя набор ACE «Buhlmann» (Кат. № KK-ACE), по протоколу, рекомендуемому фирмой, с помощью фотометра 5010 (Германия).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica 6 for Windows». Сравнение средних значений количественных, нормально распределенных признаков проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа вариаций (*LSD-критерий Фишера*) после проверки гипотезы на однородность дисперсий (*тест Левена*). В тех случаях, когда изучаемые показатели не отвечали нормальному закону распределения вероятностей, для проверки статистических гипотез применяли непараметрический критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с тем, что в трех группах изучалась достаточно большая совокупность показателей крови, нами был проведен дискриминантный статистический анализ, чтобы выявить те признаки, которые бы наиболее полно отражали различие между группами.

В результате этого анализа было установлено семь показателей крови, которые наиболее значимо различали группы между собой (табл. 1). Причем, судя по величине частной лямбды Уилкса, наибольший вклад в общую дискриминацию вносили уровень активности АПФ (0,251) и ф. Виллебранда (0,439) и концентрация фибриногена (0,613). Дальнейшее проведение канонического анализа с пошаговым критерием для канонических корней определило две независимые статистически значимые дискриминантные функции (первые две строки). Стандартизированные коэффициенты дискриминантных функций, по которым устанавливалась величина и направление вкладов переменных в каждую функцию, показали, что наибольший вклад в 1-ю дискриминантную функцию (корень 1) вносили переменные АПФ (-1,461) и ф. Виллебранда (-1,209), а во 2-ю (корень 2) – фибриноген (-0,946) и МДАпл (-0,505).

Диаграмма рассеяния канонических значений для двух дискриминантных функций (рис. 1) показывает, что 1-я дискриминантная функция определяла наибольшее расстояние между центроидами 2-х групп, которые принадлежали донорам и больными ГБ, а канонические значения для больных СН занимали промежуточное положение. В то же время 2-я дис-

Таблица 1

Результаты дискриминантного анализа совокупности исследуемых показателей крови у доноров, больных ГБ и СН

Удаленные корни	собствен. значение	R канонич.	λ Уилкса	χ^2 критерий	p
0	5,285	0,917	0,062	86,36	0,0000
1	1,580	0,783	0,388	29,38	0,0001
Переменные в модели	частная λ Уилкса	F	p	корень 1	корень 2
АПФ	0,251	41,834	0,0000	-1,461	-0,053
Фибриноген	0,613	8,843	0,0011	0,023	-0,946
ф. Виллебранда	0,439	17,886	0,0000	-1,209	-0,495
НСМпт	0,772	4,137	0,026	-0,523	0,300
ЛПНП	0,694	6,184	0,006	-0,623	0,495
МДАпл	0,678	6,653	0,004	-0,642	-0,505
Плазминоген	0,748	4,715	0,017	0,607	0,392

Примечание: для 1-го и 2-го корней представлены стандартизированные коэффициенты дискриминантных функций.

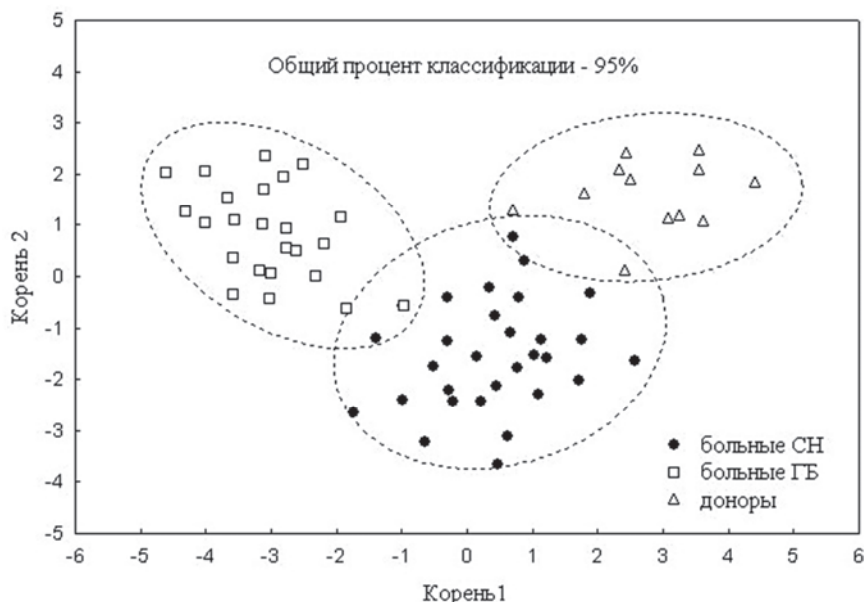


Рис. 1. Диаграмма рассеяния канонических значений, принадлежащих различным группам наблюдения. Пунктирные линии – доверительный диапазон $\pm 0,95$.

критерия функция обуславливала в большей степени различие между больными СН и двумя другими группами. Здесь же следует отметить выявленный высокий общий процент классификации (95 %).

Как видно из модели дискриминантной функции в нее не вошло большинство исследуемых показателей, в том числе и ПСЭ. Последнее было связано с тем, что во всех группах наблюдения этот показатель имел одну и ту же среднюю величину (3,4), т.е. в пределах нижней границы, отражающей нормальную сферичность эритроцитов. Тем не менее, у трети исследуемых лиц в каждой из 3-х групп была установлена склонность сфероцитозу (ПСЭ < 3,4), что послужило основанием для выявления факторов крови связанных с данным явлением как у доноров, так у больных ГБ и СН.

С этой целью в каждой группе были сформированы выборки из 2-х подгрупп, уровень факторов крови в которых (кроме ПСЭ) был равен и ниже (1 подгруппа) или выше (2 подгруппа) их средних величин.

Таким образом, эти подгруппы выступали в качестве группирующих (независимых) переменных, а ПСЭ – как зависимая величина. При сравнении данных отклонения ПСЭ в каждой из подгрупп у доноров и больных были получены неоднородные результаты.

Так, у доноров с пониженным содержанием нитритов в сыворотке крови и МДАэр показатель сферичности эритроцитов был в пределах нормальных границ (рис. 2). В то же время лица, у которых эти параметры крови превышали найденные средние величины, имели склонность к сфероцитозу. Сопряженность и одинаковая направленность данных явлений, по-видимому, неслучайна, поскольку хорошо известно, что NO (нитриты) легко проникает через мембраны эритроцитов, где может связываться с гемоглобином, образуя S-нитрозогемоглобин [7] с одной стороны, с другой – вызывать процессы перекисидации эритроцитарной мембраны, повышая, тем самым, ее проницаемость для электролитов [11].

Результаты сравнения величины ПСЭ у больных ГБ показали, что сфероцитоз мог развиваться у той категории больных, у которых была повышена спонтанная агрегация и адгезия тромбоцитов (табл. 2). Кроме того, склонность к сфероцитозу наблюдалась

также и у больных, имеющих высокий уровень СРБ, МСГ, вязкости крови в сосудах мелкого калибра микроциркуляторного русла (v_{20}) и активности АЛТ крови. Примечательно, что этот же эффект со стороны эритроцитов был отмечен в группе больных ГБ, у

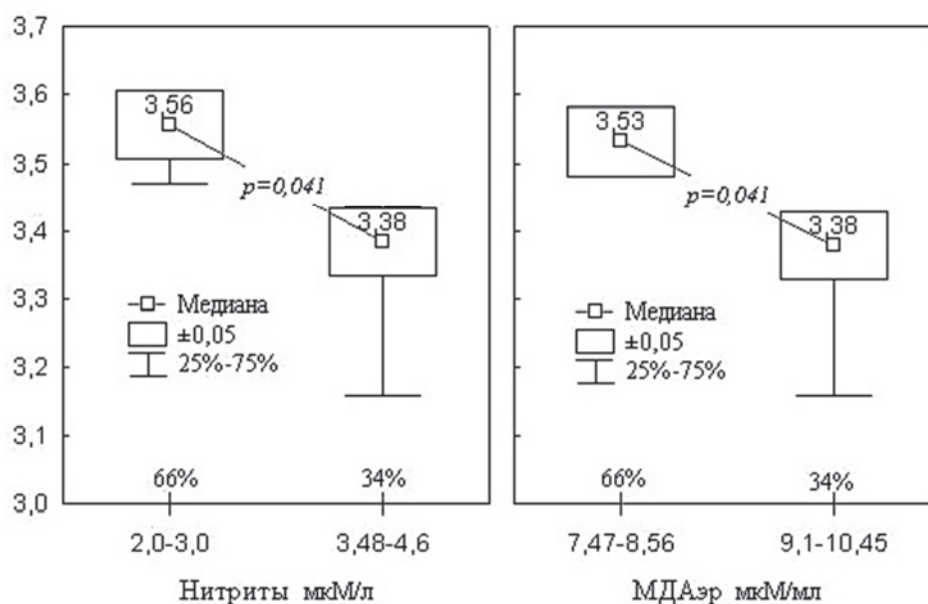


Рис. 2. Величина ПСЭ у доноров, имеющих разные параметры уровня Нитритов в сыворотке крови и МДА эритроцитов. Здесь и в таблицах 2 и 3 в каждой подгруппе даны минимальные и максимальные параметры независимых переменных и процент распределения лиц в этих подгруппах. p – значимость различий (критерий Манна – Уитни).

Таблица 2
Величина ПСЭ у больных ГБ, имеющих разные параметры уровня некоторых показателей крови

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	p
СПагр.тр. отн.ед.	0,6–1,4	1,8–4,4	$p(F)$
% (к-во пациентов)	66 (16)	34 (8)	
ПСЭ $M \pm Std.Dev.$	3,47 \pm 0,12	3,32 \pm 0,09	0,007
АДГтр %	0,5–6,2	9,9–22	$p(F)$
% (к-во пациентов)	50 (12)	50 (12)	
ПСЭ $M \pm Std.Dev.$	3,47 \pm 0,10	3,36 \pm 0,13	0,041
Mg²⁺ мМ/л	0,7–0,87	0,88–1,0	$p(F)$
% (к-во пациентов)	46 (11)	54 (13)	
ПСЭ $M \pm Std.Dev.$	3,33 \pm 0,11	3,48 \pm 0,11	0,004
СРБ мг/л	0,8–5,6	6,3–12,8	$p(F)$
% (к-во пациентов)	66 (16)	34 (8)	
ПСЭ $M \pm Std.Dev.$	3,46 \pm 0,12	3,34 \pm 0,13	0,048
МСГ %	0,1–5,5	5,8–14	$p(U)$
% (к-во пациентов)	66 (16)	34 (8)	
ПСЭ $Me (Q_{25}–Q_{75})$	3,44 (3,39–3,52)	3,37 (3,29–3,41)	0,039
v₂₀ мПа \times с ⁻¹	9,0–11,9	12,1–14,3	$p(U)$
% (к-во пациентов)	50 (12)	50 (12)	
ПСЭ $Me (Q_{25}–Q_{75})$	3,47 (3,4–3,52)	3,37 (3,29–3,41)	0,026
АЛТ мЕ/л	22–42	43,9–126	$p(U)$
% (к-во пациентов)	59 (14)	41 (10)	
ПСЭ $Me (Q_{25}–Q_{75})$	3,44 (3,39–3,52)	3,38 (3,29–3,42)	0,039

Примечание: здесь и в табл. 3 $Me(Q_{25}–Q_{75})$ – медиана и квартили, $p(F)$ – LSD -критерий Фишера, $p(U)$ – критерий Манна – Уитни.

которых уровень Mg^{2+} в крови был равен или меньше найденной средней его величины. По-видимому, недостаток магния мог влиять на активность таких сократительных белков мембраны, как β -актин, тропомодулин, строматин и тропомиозин [8, 13], снижая тем самым деформабильность эритроцитов [5].

В отличие от больных ГБ у пациентов, страдающих СН, были выявлены другие факторы крови, различный уровень которых в той или иной степени был связан с изменением сферичности эритроцитов. У данной категории больных явления сфероцитоза могли развиваться в том случае, когда у них либо повышалась вязкость крови в сосудах микроциркуляции крупного калибра ($v100$) или отмечался подъем уровня мочевой кислоты и активности ф. Виллебранда, либо наблюдалось снижение выработки оксида азота или синтеза альбумина и вязкости крови в сосудах микроциркуляции мелкого калибра ($v10$) (табл. 3).

Поскольку факторы системы крови организма функционируют не изолированно, а находятся в постоянном взаимодействии и влиянии друг на друга, важно было понять – как и в какой степени это взаимодействие могло быть связано с изменением сферичности эритроцитов, при этом выявить адекватные модели множественной регрессии для каждой изучаемой группы.

Статистическая обработка данных показала, во-первых, общую высокую сопряженность (R^2) между изменением сферичности эритроцитов и найденными факторами крови во всех трех группах наблюдения и, во-вторых, определила те факторы крови, изменение величины которых было наиболее согласовано с отклонениями уровня ПСЭ (табл. 4). Как видно из таблицы, такими факторами являлись: у до-

норов – Нитриты и МДАэр; у больных ГБ – Mg^{2+} , СРБ и АДГтр, а у больных СН – Альбумин и АГРтр с АДФ. При этом расчеты показали, что избыточное образование оксида азота в крови и продуктов ПОЛ в эритроцитах у доноров, повышение уровня С-реактивного белка и адгезии тромбоцитов у больных ГБ могло приводить к развитию сфероцитоза. Одновременное увеличение концентрации в крови магния у больных ГБ или нормальный уровень альбумина и процесса АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных СН значительно препятствовали развитию этого явления со стороны красных клеток крови вплоть до формирования у последних planoцитоза ($ПСЭ > 3,9$).

Для того чтобы установить, какие из факторов крови в наибольшей степени могли способствовать дальнейшему развитию сфероцитоза эритроцитов, мы провели повторный анализ множественной регрессии, но уже в группах больных ГБ и СН, у которых показатель сферичности был меньше 3,4 усл. ед. При этом были выявлены следующие закономерности:

$$\text{больные ГБ: } ПСЭ = 4,0 - 0,004 \times СРБ - 0,08 \times v100 - 0,004 \times АДГтр; R^2 = 0,93, p = 0,002$$

$$\text{больные СН: } ПСЭ = 3,99 - 0,01 \times МДАэр - 0,03 \times ЛПНП - 0,01 \times \text{Альбумин}; R^2 = 0,95, p = 0,002$$

Полученные адекватные регрессионные модели показывают, что повышение уровня любого из выявленных факторов крови в обеих группах данной категории больных могло усиливать процесс образования сфероцитов. Однако набор этих факторов у больных ГБ и СН существенно различался между собой. Кроме того, неоднозначна была и степень их влияния на процессы развития сфероцитоза в каждой из групп (рис. 3). Так, у больных ГБ (рис. 3А) снижение ПСЭ было наиболее тесно согласовано с повышением уровня

Таблица 3
Величина ПСЭ у больных СН, имеющих разные параметры уровня некоторых показателей крови

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	p
Нитриты мкМ/л	0,3–2,3	2,7–7,0	$p(F)$
% (к-во пациентов)	50 (15)	50 (15)	
ПСЭ $M \pm Std.Dev.$	3,35 \pm 0,072	3,45 \pm 0,11	
v10 мПа \times с ⁻¹	11,3–15,0	15,4–18	$p(F)$
% (к-во пациентов)	60 (18)	40 (12)	
ПСЭ $M \pm Std.Dev.$	3,36 \pm 0,09	3,45 \pm 0,11	
v100 мПа \times с ⁻¹	5,7–7,5	7,8–10	$p(F)$
% (к-во пациентов)	40 (12)	60 (18)	
ПСЭ $M \pm Std.Dev.$	3,46 \pm 0,08	3,37 \pm 0,10	
Мочевая к-та мм/л	0,20–0,38	0,39–0,55	$p(F)$
% (к-во пациентов)	46 (14)	54 (16)	
ПСЭ $M \pm Std.Dev.$	3,43 \pm 0,10	3,34 \pm 0,09	
Альбумин г/л	35–39	40–46	$p(F)$
% (к-во пациентов)	56 (17)	44 (13)	
ПСЭ $M \pm Std.Dev.$	3,38 \pm 0,08	3,48 \pm 0,08	
ф. Виллебранда %	37–140	160–339	$p(U)$
% (к-во пациентов)	57 (17)	43 (13)	
ПСЭ $Me (Q25-Q75)$	3,42 (3,4–3,48)	3,36 (3,28–3,4)	

Таблица 4

Множественная регрессионная связь ПСЭ с различными факторами крови у доноров, больных ГБ и СН

Группа	Модель множественной регрессии	R ²
доноры	4,98 · Нитриты (0,75) -0,086 · МДАэр (0,19) -0,215 · МДАпл (0,03)	0,97 p = 0,0000
больные ГБ	-0,005 · СРБ (0,17) -0,006 · АДГтр (0,16) +0,112 · ЛПВП (0,06) 2,40 +1,095 · Mg ²⁺ (0,52)	0,91 p = 0,0000
больные СН	+0,021 · Эндотелин-1 (0,07) +0,038 · v50 (0,06) -0,417 · Мочевая к-та (0,08) -0,028 · v100 (0,05) 1,97 +0,033 · Альбумин (0,38) +0,003 · АГГтр с АДФ (0,22)	0,86 p = 0,0000

Примечание: R² – общий коэффициент детерминации. В скобках даны частные коэффициенты детерминации. Значимость свободных членов и всех коэффициентов независимых переменных, а также частных детерминаций – p < 0,05.

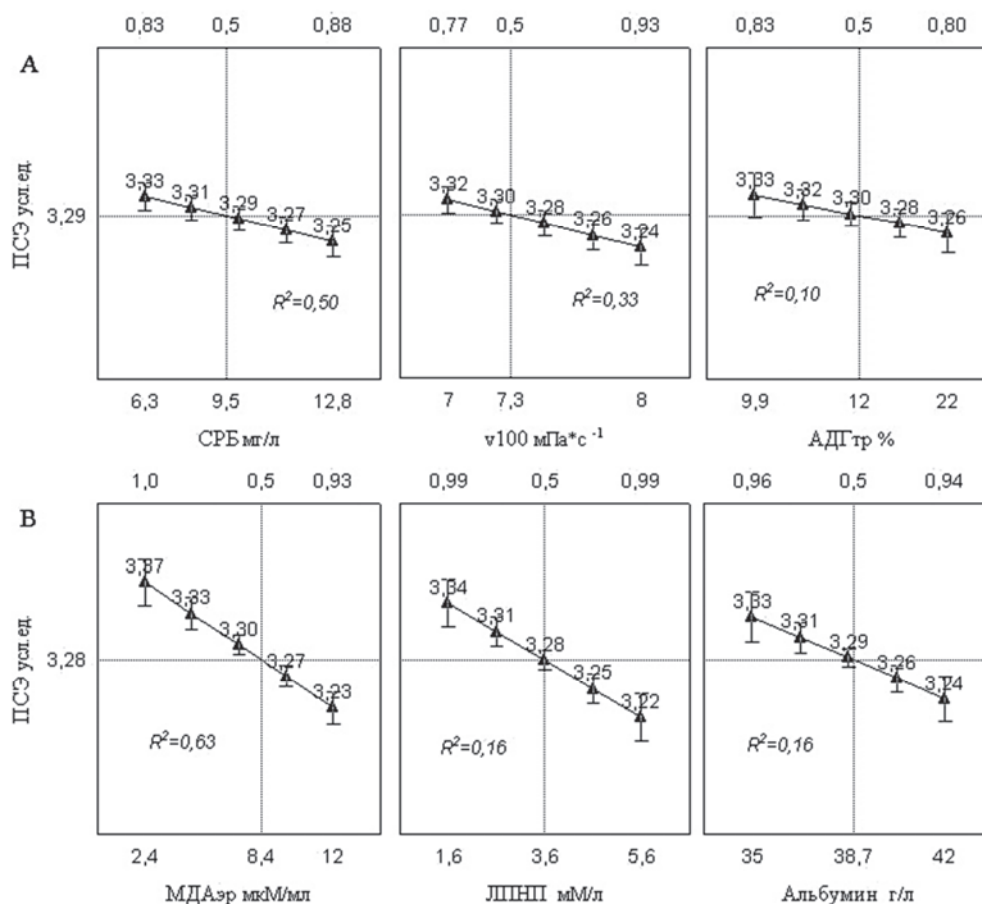


Рис. 3. Характер множественной регрессионной связи ПСЭ с различным уровнем независимых факторов у больных ГБ (А) и СН (В), эритроциты которых имели тенденцию к развитию сфероцитоза (ПСЭ < 3,4). По оси абсцисс: наверху – апостериорная вероятность отклонения зависимой переменной при изменении величины предиктора, внизу – величина предиктора (минимальные и максимальные найденные значения). Пересекающиеся линии: горизонтальная линия – средняя величина зависимой переменной; вертикальная линия – независимой переменной. Линии при маркерах – доверительные интервалы (±0,95). На каждой диаграмме представлен частный коэффициент детерминации независимой переменной (p < 0,05).

С-реактивного белка (R² = 0,50) и вязкости крови в сосудах микроциркуляции крупного калибра (R² = 0,33) с достаточно высокой вероятностью падения этого показателя эритроцитов (соответственно p = 0,88 и p = 0,93). В то же время у больных СН (рис. 3В) высокая

вероятность (p = 0,93) развития сфероцитоза могла быть связана с избыточным накоплением в эритроцитах малонового диальдегида (R² = 0,63).

Выявленное различие факторов крови, связанных с развитием сфероцитоза у больных данной

категории, было обусловлено, по-видимому, патогенетической сущностью ГБ и ИБС, которая определяла разные источники патогенного воздействия на мембрану эритроцитов. У больных ГБ таким основным источником был высокий уровень С-реактивного белка, хотя активация данного фермента, вероятно, сопровождалась усилением выработки оксида азота.

Известно, что синтез оксида азота осуществляется не только сосудистым эндотелием с помощью eNO-синтазы (eNOS), но и другого фермента – индуцированной iNO-синтазы (iNOS), возбуждение которой реализуется под воздействием воспалительных агентов, провоспалительных цитокинов. При этом клетки-продуценты выделяют во много раз больше NO, чем под влиянием эндотелиальной eNOS [6]. По всей видимости, возрастание уровня NO при увеличении базовых величин СРБ и отражало сфероцитарный эффект этого фермента. В свою очередь, повышенная выработка NO могла приводить к нарушению реологических свойств крови [5] и потенцировать влияние данного радикала.

Как известно, одним из основных атерогенных факторов ИБС является радикальное окисление с участием активированных кислородных метаболитов и накоплением в крови, в том числе, продуктов ПОЛ и окисленных ЛПНП. Неслучайно повышение уровня именно этих факторов у больных СН данной категории сопровождалось патогенным воздействием их на мембрану эритроцитов и развитием сфероцитоза. Нельзя также исключить, что этот эффект мог быть связан и с недостаточностью у них как общей, так и эритроцитарной антиоксидантной защиты в связи системным образованием АКМ. Кроме того, показано, что в состоянии окислительного стресса атаке активных форм кислорода подвергаются в первую очередь не липиды, а белки плазматических мембран [3]. В связи с этим модификация цитоскелетных белков эритроцитов и нарушение их структурно-функциональных взаимосвязей могли способствовать появлению пула сфероцитарных клеток, ухудшающих кровотоки в системе микроциркуляции органов и тканей. Кроме того, увеличение диаметра и объема циркулирующих в крови эритроцитов, обусловленное повышением содержания воды в эритроцитах больных артериальной гипертензией [2] может приводить к повышению уровня гидростатического давления крови и напряжения сдвига на эндотелий сосудистой стенки, влияя, тем самым, на продукцию оксида азота и эндотелина 1. С другой стороны, это способствует разрушению эритроцитов при артериальной гипертензии, высвобождению гемоглобина, который образует комплексы с оксидом азота, что приводит к вазоконстрикции [15].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что развитие сфероцитоза у исследуемых нами больных ГБ и СН было тесно связано с уровнем радикальных окислительных процессов. Вместе с тем у разных групп больных на мембрану эритроцитов оказывали влияния различные факторы патогенного воздействия. Так, у больных ГБ увеличение пула сфероцитарных клеток было закономерно сопряжено с повышенным образованием оксида азота, в то

время как у больных СН явление сфероцитоза было обусловлено увеличением концентрации активных форм кислородных метаболитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Денисов Е.Н. Изменение параметров циркулирующих эритроцитов у больных артериальной гипертензией // Вестник ОГУ. – 2006. – № 4. – С. 127–129.
3. Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях // Укр. биохим. журн. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5–18.
4. Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин: НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (Томск). – Омск: Агентство Курьер, 2002. – 196 с.
5. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
6. Марков Х.М. Оксид азота и ишемическая болезнь сердца // Докл. Российской академии медицинских наук. – 2009. – № 2. – С. 40–46.
7. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
8. Муравьев А.В., Чопоров С.В. Гемореология. – Ярославль, 2009. – 180 с.
9. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. Структурная дезорганизация мембраны эритроцита как универсальная типовая реакция целостного организма при болезнях дисрегуляции // Дисрегуляционная патология / Под ред. Г.Н. Крыжановского. – М: Медицина, 2002. – С. 395–405.
10. Пивоваров Ю.И., Кузнецова Э.Э., Корякина Л.Б., Горохова В.Г. и др. Реакция мембраны эритроцитов у больных стенокардией напряжения и гипертонической болезнью при кратковременной ишемии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 2 (54). – С. 39–45.
11. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии // Успехи физиологических наук. – 2004. – № 1. – С. 53–65.
12. Способ оценки устойчивости эритроцитов к функциональной нагрузке: пат. 2371723 Рос. Федерация: МПК G01N 33/49, G01N 33/50 / Пивоваров Ю.И., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б., Курильская Т.Е., Рунович А.А.; заявитель и патентообладатель Гос. учреждение Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН. - №2008108370/15, заявл. 03.03.2008; опубл. 27.10.2009, Бюл. 30. – 1 с.
13. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. – М.: Бином-Пресс, 2006. – 256 с.
14. Шперлинг И.А. Патоморфоз и патофизиология эритроцита при воздействии гемотропных ксе-

нобиотиков : автореф. дис. ... док. мед. наук. – Томск, 2006. – 46 с.

15. Sampei K., Ulatowski J.A., Asano Y., Kwansa H. et al. Role of nitric oxide scavenging in vascular response to cell-free hemoglobin transfusion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289 (3). – P. 1191–1201.

REFERENCES

1. Andreyeva L.I. Modification of the method of definition of lipids in the test with thiobarbituric acid // *Laboratornoye delo.* – 1988. – N 11. – P. 41–43.

2. Denisov E.N. Changes of parameters of circulating erythrocytes in patients with arterial hypertension // *Vestnik OGU.* – 2006. – N 4. – P. 127–129.

3. Dubinina E.E., Pustigina A.V. Oxidative modification of proteins, its role in pathological states // *Ukrainskiy biokhimicheskiy zhurnal.* – 2008. – Vol. 80, N 6. – P. 5–18.

4. Karpov R.S., Mordovin V.F. Diagnostics and treatment of coronary artery disease in women: Scientific Institute of Cardiology of Tomsk Scientific Center SB RAMS (Tomsk). – Omsk: Agentstvo Kuryer, 2002. – 196 p.

5. Kuznik B.I. Cellular and molecular regulative mechanisms of hemostasis system in norm and pathology. – Chita: Ekspres-izdatelstvo, 2010. – 832 p.

6. Markov Kh.M. Nitric oxide and coronary artery disease // *Dokladi Rossiyskoy Akademii medicinskih nauk.* – 2009. – N 2. – P. 40–46.

7. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress: Pathological states and disorders. – Novosibirsk: ARTA, 2008. – 284 p.

8. Muraviov A.V., Choporov S.V. Hemorheology. – Yaroslavl, 2009. – 180 p.

9. Novitskiy V.V., Ryazantseva N.V. Structural disorganization of erythrocytic membrane as universal typical reaction of integral organism at dysregulation disorders // *Dysregulation pathology* / Ed. G.N. Krizhanovskiy. – Moskva: Medicina, 2002. – P. 395–405.

10. Pivovarov Yu.I., Kuznetsova E.E., Koryakina L.B., Gorokhova V.G. et al. Reaction of erythrocytic membrane in patients with exertional angina and hypertensive disease at short-term ischemia // *Tromboz, gemostaz i reologiya.* – 2013. – N 2 (54). – P. 39–45.

11. Riazantseva N.V., Novitskiy V.V. Typical disorders of molecular organization of erythrocyte membrane at somatic and psychic pathology // *Uspehi fiziologicheskikh nauk.* – 2004. – N 1. – P. 53–65.

12. Method of evaluation of resistance to functional load: Patent 2371723 Russian Federation: МПК G01N 33/49, G01N 33/50 / Pivovarov Yu.I., Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Koryakina L.B., Kurilskaya T.E., Runovich A.A.; declarant and patent holder State Establishment Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – N 2008108370/15, appl. 03.03.2008; publ. 27.10.2009, Bul. 30. – 1 p.

13. Faller D.M., Shilds D. Molecular cell biology. Guide for physicians. – Moskva: Binom-Press, 2006. – 256 p.

14. Sperling I.A. Pathomorphism and pathophysiology of erythrocyte under influence of hemotropic xenobiotics: abstract of doctorate dissertation. – Tomsk, 2006. – 46 p.

15. Sampei K., Ulatowski J.A., Asano Y., Kwansa H. et al. Role of nitric oxide scavenging in vascular response to cell-free hemoglobin transfusion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289 (3). – P. 1191–1201.

Сведения об авторах

Пивоваров Юрий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела коронарного атеросклероза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 46-55-56)

Курильская Татьяна Ефимовна – доктор медицинских наук, заведующая научным отделом коронарного атеросклероза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 46-55-56)

Сергеева Анна Сергеевна – старший научный сотрудник научного отдела коронарного атеросклероза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 46-55-56; e-mail: sergeeva1111@yandex.ru)

Корякина Лариса Борисовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии и гемостаза ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 40-77-47)

Information about the authors

Pivovarov Yuriy Ivanovich – M.D., professor, leading researcher of the scientific department of coronary atherosclerosis of “Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery” SB RAMS (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel.: 8 (3952) 46-55-56)

Kurilskaya Tatyana Yefimovna – M.D., the head of the scientific department of coronary atherosclerosis of “Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery” SB RAMS (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel.: 8 (3952) 46-55-56)

Sergeyeva Anna Sergeevna – senior researcher of the scientific department of coronary atherosclerosis of “Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery” SB RAMS (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel.: 8 (3952) 46-55-56; e-mail: sergeeva1111@yandex.ru)

Koryakina Larisa Borisovna – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of microbiology and hemostasis of “Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery” SB RAMS (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel.: 8 (3952) 40-77-47)

С.А. Приданникова, Т.И. Никифорова, Т.Н. Юрьева

ВЛИЯНИЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ МИОПИИ У ДЕТЕЙ

МБУЗ Детская поликлиника № 6, г. Иркутск
МНТК «Микрохирургия глаза», г. Иркутск

Проблема изучения миопии как многофакторного заболевания остается актуальной в связи с ее ростом и распространенностью, особенно в детском возрасте. В статье представлен один из факторов развития миопии у детей – ортопедическая патология, которая прогрессирует параллельно миопии.

Целью работы являлось выявление зависимости между ортопедической патологией и прогрессированием миопии. Был проведен ретроспективный анализ результатов профилактических осмотров детей декретированных возрастов за период с 2007 по 2012 гг. Проанализированы результаты медицинских осмотров, в структуре выявленной глазной патологии миопия и спазм аккомодации составляют около 80 % случаев. Выявлено, что ортопедическая патология сопутствует, а нередко и способствует развитию и прогрессированию миопии.

В течение пяти лет отмечается рост заболеваемости с нарушением рефракции. Выявлена прямая зависимость между ортопедической патологией и прогрессированием миопии.

Ключевые слова: миопия, шейный отдел позвоночника

INFLUENCE OF ORTHOPEDIC PATHOLOGY ON PROGRESSION OF CHILDREN MYOPIA

S.A. Pridannikova, T.I. Nikiforova, T.N. Yurjeva

Municipal Budgetary Health-Care Institution, Pediatric Polyclinic № 6, Irkutsk
Interregional Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery», Irkutsk

The problem of studying myopia as multifactorial disease remains relevant due to the increase and morbidity of the disease, particularly in childhood. One of the factors of progressing myopia among children – orthopedic pathology which progresses simultaneously with myopia – is discussed in the article.

The aim of the work was to reveal dependance between orthopedic pathology and progression of myopia. A retrospective analysis of the results of prophylactic examination of children of decreed ages in 2007–2012 years was realized. The analysis of the results of medical examinations showed that myopia and accommodation spasm come to 80 % of cases in the structure of revealed ophthalmic pathology. It was revealed that orthopedic pathology accompanies and often provides development and progression of myopia.

The increase of morbidity with refraction disorder is registered during 5 years. Direct dependance between orthopedic pathology and progression of myopia was revealed.

Key words: myopia, cervical spine

АКТУАЛЬНОСТЬ

В структуре детской глазной инвалидности миопия занимает второе место и составляет 26,5 % [6], что подтверждает актуальность исследования данной патологии. Предупреждение развития миопии и ее прогрессирования является важной задачей офтальмологов.

Миопия является полиэтиологическим заболеванием, на формирование и прогрессирование которого, по данным многочисленных исследований, оказывают влияние следующие факторы: технический прогресс, географическое местоположение, экология, состояние здоровья, питание, образ жизни, наследственная предрасположенность, снижение иммунитета, натальная травма позвоночника [5], а в последнее время миопия все чаще является следствием врожденных нарушений в группе глубоконедоношенных детей [4].

Согласно классификации С.Э. Аветисова [1] по срокам появления различают врожденную и приобретенную миопию. Приобретенную миопию по срокам возникновения разделяют на раннюю (до 7 лет), которая составляет 7–12 % случаев, школьную (7–17 лет), составляющую 65–80 % случаев, и позднюю (старше 18 лет) – до 4 % от всей миопии.

Согласно теории Э.С. Аветисова (1967–1974), ведущими механизмами формирования приобретенной миопии являются:

1. Отягощенная наследственность;
2. Дисбаланс между офтальмотонусом и реологическими свойствами склеры, обуславливающий изменение реологических свойств фиброзной оболочки глаза на фоне превышения толерантного уровня ВГД или его суточных колебаний;
3. Нарушение аккомодации на фоне чрезмерной зрительной нагрузки при работе на близком расстоянии, когда происходит адаптивное изменение оптической системы глаза для длительной работы на близком расстоянии без избыточного напряжения аккомодации. Это достигается за счет удлинения передне-заднего отрезка глазного яблока в период роста глаза и формирования миопической рефракции.

Кроме вышеперечисленных факторов, определенную роль при формировании и прогрессировании миопии играет и патология опорно-двигательного аппарата. Это: врожденная дисплазия соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса – Данлоса), пороки развития шейного отдела позвоночника (кривошея, шейные ребра, *spina bifida*) и приоб-

ретенные заболевания – сколиоз шейно-грудного отдела позвоночника, нестабильность шейного отдела позвоночника, нарушение осанки. При данной патологии чрезмерная зрительная нагрузка вблизи вызывает перенапряжение мышц шеи и плечевого пояса и даже смещение шейных позвонков при их нестабильности, что способствует нарушению кровотока в позвоночных артериях, обеспечивающих питание глазодвигательных нервов и коры головного мозга, и в конечном счете оказывает патологическое влияние на процессы аккомодации и потенцирует формирование миопии [3].

По данным Ф.Р. Батршиной и И.Т. Батршина [2], недостаточность кровообращения в системе позвоночных артерий в 45–70 % случаев проявляется различными зрительными нарушениями.

Все это и определило **цель данного исследования**: провести анализ распространенности ортопедической патологии у пациентов детского возраста и определить ее влияние на формирование и прогрессирование миопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе детской городской поликлиники № 6 г. Иркутска проведен ретроспективный анализ результатов профилактических осмотров детей декретированных возрастов за период с 2007 по 2012 гг. Всего осмотрено 18 012 детей.

Оценивались результаты рефрактометрии, визометрии, скиаскопии, офтальмоскопии, рентгенографии позвоночника в прямой и боковой проекции

с осевой нагрузкой, ядерно-магнитнорезонансной томографии, ультразвуковой доплерографии. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1.

Необходимо отметить, что в структуре выявленной глазной патологии по данным медосмотров миопия и спазм аккомодации занимают около 80 %. Как видно из данных, представленных в таблице 1, за последние 5 лет отмечается рост глазной патологии с 17,4 до 29,1 %, ортопедической – с 42 до 62 %, а также процент выявляемости ортопедической патологии у детей со сниженным зрением с 72 до 86 %.

Интересным является тот факт, что ортопедическая патология сопутствует, а нередко и способствует развитию и прогрессированию миопии, на что указывают данные выявляемости ортопедической патологии у детей с миопией (табл. 2), интенсивный показатель которой рассчитывался следующим образом: абсолютное число выявленной патологии делилось на общее число выявленной патологии и умножалось на 1000.

По данным таблицы у детей с нарушением аккомодации и патологией опорно-двигательного аппарата в возрасте 6–7 лет отмечается рост интенсивного показателя примерно в 1,5 раза с 2007 по 2012 год. Причиной такого прогрессирования у дошкольников является врожденная патология, чрезмерное увлечение детей компьютерной техникой, просмотром телепередач, обучение в школах раннего развития.

В возрасте с 7 до 14 лет интенсивный показатель по сравнению с предыдущей возрастной группой

Таблица 1

Сравнительный анализ выявляемости глазной и ортопедической патологии у детей декретированных возрастов по данным профилактических осмотров

	2007 г.	2008 г.	2011 г.	2012 г.
Всего осмотрено	5238	4048	5058	3668
Дошкольники 6–7 лет	1430	1492	2222	1389
Школьники до 14 лет	2539	1658	1831	1258
Подростки	1269	898	1005	1021
Глазная патология	912 (17,4 %)	618 (15,3 %)	1069 (21,1 %)	1066 (29,1 %)
Ортопедическая патология	2211(42 %)	2112 (52 %)	2880 (57 %)	2300 (62, %)
Ортопедическая патология у детей с миопией	656 (72 %)	463 (75 %)	824 (82 %)	878 (86 %)

Таблица 2

Сравнительный анализ выявляемости нарушений опорно-двигательного аппарата у детей с нарушением аккомодации в зависимости от возраста за 4 года

Возраст (лет)	2007 г.		2008 г.		2011 г.		2012 г.	
	Интенсивный показатель							
	ортопед. патол	ортопедич. патология с миопией	ортопед. патология	ортопедич. патология с миопией	ортопедич. патология	ортопедич. патология с миопией	ортопедич. патология	ортопедич. патология с миопией
6–7	258,0	575,8	268,1	586,2	216,9	654,5	358,5	758,2
7–14	402,5	720,5	614,0	722,8	818,7	754,9	789,4	798,4
14–18	646,2	731,7	781,7	810,9	894,5	833,8	792,0	861,6
Всего:	422,1	719,3	521,7	749,2	569,4	770,8	785,2	823,6

значительно увеличивается, а в 2012 году показатели ортопедической и глазной патологии (миопии) практически сравниваются. Объяснить это можно быстрым ростом организма, переходом к предметному обучению, возрастающей зрительной нагрузкой, малоподвижным образом жизни, периодом полового созревания.

У подростков в возрасте с 14 до 18 лет происходит неуклонный рост заболеваемости с нарушением аккомодации в сочетании с ортопедической патологией. Так, по сравнению с 2007 г. интенсивный показатель вырос на 130.0.

Таким образом, проведенные исследования выявили, что постоянно растущая зрительная нагрузка, сопровождающаяся несоблюдением зрительного и ортопедического режима на фоне наследственной предрасположенности, приводит к увеличению глазной и ортопедической заболеваемости. Поэтому для предупреждения прогрессирования миопии необходимо устранить эти неблагоприятные факторы.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена прямая зависимость между ортопедической патологией и прогрессированием миопии, при которой процент выявляемости нарушения опорно-двигательного аппарата у детей с близорукостью составил от 72 до 86 % за последние пять лет.

2. В течение пяти лет отмечается рост заболеваемости с нарушением рефракции по всем возрастным группам, особенно в подростковом возрасте.

3. Все это обуславливает необходимость совместного наблюдения за данной патологией вместе с врачами других специальностей, в частности с ортопедом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С. Близорукость. 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2002. – С. 120–154.
2. Батршина Ф.Р. Батршин И.Т. Патология шейного отдела позвоночника с ишемией в вертебрально –

базиллярном бассейне и зрительные расстройства // Библиотека курортologa. IV Международный конгресс. – 2007.

3. Беленький А.Г., Насонов Е.Л. Патология позвоночника при гипермобильности суставов // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 23. – С. 1285–1287.

4. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Мамакаева И.Р. Особенности рефрактогенеза у детей с ретинопатией недоношенных в первые годы жизни // Российская педиатрическая офтальмология. – 2011. – № 1. – С. 12–15.

5. Кузнецова М.В. Причины развития близорукости и ее лечение / М.В. Кузнецова, Казань: МЕДпресс-информ, 2005 – С. 176.

6. Либман Е.С., Шахова Е.В. Эпидемиология и особенности развития инвалидизирующих форм близорукости // Материалы международного конгресса «Близорукость». – М., 1991. – С. 20–21.

REFERENCES

1. Avetisov E.S. Myopia. 2nd ed., Edited and Enlarged. – Moskva, 2002. – P. 120–154.

2. Batrshina F.R., Batrshin I.T. Pathology of cervical spine with ischemia in vertebrobasilar territory and eye diseases // Biblioteka kurortologa. IV Mezhdunarodniy kongress. – 2007.

3. Belen'kiy A.G., Nasonov E.L. Pathology of spine with hypermobility of joint // Russkiy Medicinskiy Zhurnal. – 2003. – N 23. – P. 1285–1287.

4. Katargina L.A., Kogoleva L.V., Mamakaeva I.R. Special aspects of refractogenesis of children with retinopathy of prematurity during the first years of life // Rossiyskaya Peditricheskaya Oftalmologia. – 2011. – N 1. – P. 12–15.

5. Kuznetsova M.V. Aetiology of myopia progression and treatment of myopia. – Kazan: MEDpress-inform, 2005. – P. 176.

6. Libman E.S., Shahova E.V. Epidemiology and special aspects of development of disabling forms of myopia // Materiali mezhdunarodnogo kongressa «Myopia». – Moskva, 1991. – P. 20–21.

Сведения об авторах

Приданникова Светлана Анатольевна – врач-офтальмолог МБУЗ ДП № 6 (664056, г. Иркутск, ул. Академическая, 60; тел.: +7 (3952) 706248)

Никифорова Тамара Ивановна – врач травматолог-ортопед МБУЗ ДП № 6 (664056, г. Иркутск, ул. Академическая, 60; тел.: +7(3952) 706248)

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор мед. наук «МНТК «Микрохирургия глаза» (664043, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337; тел.: +7(3952) 564119)

Information about the authors:

Pridannikova Svetlana Anatolyevna – ophthalmologist, Municipal Budgetary Health-Care Institution, Pediatric Polyclinic N 6 (664056, Irkutsk, Academicheskaya str., 60; tel.: +7 (3952) 706248)

Nikiforova Tamara Ivanovna – traumatologist, orthopedist, Municipal Budgetary Health-Care Institution, Pediatric Polyclinic N 6 (664056, Irkutsk, Academicheskaya str., 60; tel.: +7 (3952) 706248)

Yurjeva Tatyana Nikolayevna – M.D., Interregional Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery» (664043, Irkutsk, Lermontov str., 337; tel.: +7 (3952) 564119)

В.М. Прохоренко^{1,2}, В.М. Машков³, А.А. Мамедов², В.В. Долгополов³ОСОБЕННОСТИ РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ
ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПРОЛАБИРОВАНИИ
ВЕРТЛУЖНОГО КОМПОНЕНТА В ПОЛОСТЬ МАЛОГО ТАЗА¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
им. Я.Л. Цивьяна» МЗ РФ, г. Новосибирск²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена»
МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Статья посвящена особенностям ревизионного эндопротезирования при пролабировании вертлужного компонента в полость малого таза. Исследование проведено в двух независимых учреждениях и основано на наблюдении 64 случаев. Длительность стабильности и функционирования эндопротезов зависит от конструктивных особенностей, способов фиксации и правильного выполнения хирургической техники.

Ключевые слова: тазобедренный сустав, пролабирование вертлужного компонента, реэндопротезирование

FEATURES OF REVISION HIP ARTHROPLASTY: PROLAPSE
OF THE ACETABULAR COMPONENT INTO THE PELVIS CAVITYV.M. Prokhorenko^{1,2}, V.M. Mashkov³, A.A. Mamedov², V.V. Dolgoplov³¹Novosibirsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsvyvan,
Novosibirsk²Russian Scientific-Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden,
Saint-Petersburg

The article is devoted to some features of revision hip arthroplasty, especially to the prolapse of the acetabular component into the pelvis cavity. International literature review is presented, in which the authors warn surgeons about some possible complications during the removal of the components using retroperitoneal and external approach. In case of contact of acetabular component with neurovascular bundle in pelvis, foreign authors recommend retroperitoneal approach.

Key words: hip, prolapse of the acetabular component, revision hip arthroplasty, retroperitoneal approach, transfemoral osteotomy

Эндопротезирование суставов при лечении травматических и дегенеративно-дистрофических заболеваний различной этиологии и их последствий за короткий период времени в истории развития ортопедии и травматологии признано во всем мире наиболее эффективным и является методом выбора.

Ежегодно в развитых странах выполняются до 1,5 млн. операций эндопротезирования тазобедренного сустава [1–4]. Только эндопротезирование пораженных суставов в кратчайшие сроки способствует восстановлению утраченной функции и значительно улучшает качество жизни у 80–90 % больных [5]. Однако систематические наблюдения клиницистов за оперированными пациентами в отдаленных сроках выявили снижение показателей благоприятных результатов эндопротезирования вследствие развития нестабильности компонентов эндопротеза. В связи с этим потребности в выполнении ревизионных операций ежегодно возрастают [6–8]. Так, по данным мировых центров эндопротезирования процент ревизионных операций по отношению к количеству первичных операций достигает 30 % [9, 10]. Отечественные ортопеды, изучая отдаленные результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава подтверждают, что проблема расшатывания компонентов эндопротеза сохраняется, несмотря на улучшение технического оснащения операций, использования новых технологий, качества костных цементов, современных

конструкций эндопротезов и поэтому требует изучения ее причин. При этом выявлено, что чаще [55–87 %] возникает нестабильность вертлужного компонента эндопротеза [11–14]. Постепенное расшатывание чашки эндопротеза в условиях постоянной нагрузки на оперированный сустав приводит к разрушению стенок вертлужной впадины и пролабированию вертлужного компонента эндопротеза в полость малого таза, что по степени тяжести в классификации W.G. Paprosky [15].

Первый тип дефекта (единичная киста или 2–3 мелкие дегенеративные кисты объемом 5–10 см³) встречался у 5 больных (9,2 %) и был обусловлен патологическими процессами врожденного или приобретенного генеза (остеоартроз, артрит, врожденные грануляционные кисты, системные заболевания соединительной ткани).

Второй тип в виде множественных кист, занимающих общую площадь более 30 % вертлужной впадины, наблюдали у 2 больных (3,7 %). В результате множественности процесса происходило ослабление прочности вертлужной впадины.

Третий тип дефекта представлял собой разрушение крыши вертлужной впадины и наблюдался у 9 больных (16,6 %). Состояния, которые привели к данному виду разрушения, – диспластический коксартроз, перелом крыши вертлужной впадины со вторичным смещением, последствия выполнения остеосинтеза винтами или пластиной, переломы, пролеченные консервативно.

Четвертый А тип дефекта (IVA тип) заключался в протрузии вертлужной впадины, при этом происходила своеобразная деформация дна вертлужной впадины с куполообразным выпячиванием его в полость малого таза, а также постепенным внедрением головки бедренной кости в увеличивающуюся полость сустава, вплоть до полного проваливания ее в малый таз. А тип дефекта встречался у 6 больных (11,1 %).

При четвертом Б типе дефекта (Б тип) происходило полное пролабирование головки бедренной кости в малый таз с переломом дна вертлужной впадины (9 пациентов, 16,6 %).

Пятый А тип дефекта (VA тип) представлял собой комбинационные двухсегментарные дефекты. Возможно сочетание дефекта передней и задней стенок, передней стенки и дна вертлужной впадины, дна вертлужной впадины и задней стенки и т.д. VA тип дефекта наблюдали у 12 человек (22,2 %).

Пятый Б тип дефекта (трехсегментарные дефекты) заключался в разрушении передней и задней стенки в сочетании с дефектом дна и крыши вертлужной впадины. Такой тип встречался у 7 больных (12,9 %) после травм тазобедренного сустава и после ряда оперативных вмешательств (первичного эндопротезирования).

Шестой тип дефекта представлял собой катастрофические разрушения крыши вертлужной впадины, дна вертлужной впадины, задней и передней стенки впадины и встречался у 4 больных (7,4 %).

Тщательный анализ клинической эффективности оперативного лечения больных с дефектами вертлужной впадины позволил разработать алгоритм выбора метода артропластики при эндопротезировании тазобедренного сустава. При дефектах вертлужной впадины I–III типов, где площадь контакта на границе кость – имплантат более 75 %, рекомендована установка компонента «press-fit» фиксации.

При III типе дефекта для увеличения площади контакта на границе кость-имплантат возможна аутокостная пластика стружкой, полученной после обработки вертлужной впадины фрезами.

При IV и V типах дефектов возможно два варианта выполнения ревизионной артропластики в зависимости от площади контакта на границе кость – имплантат. Если площадь контакта более 65 %, то рекомендована установка компонента «press-fit» фиксации в сочетании с аллопластикой протрузионного дефекта вертлужной впадины монолитными аллотрансплантатами из метаэпифизов большеберцовой кости или из головок бедренных костей. При площади контакта менее 65 % рекомендуется установка антипротрузионных конструкций в сочетании с костной аллопластикой спонгиозными «чипсами» для восстановления костной массы вертлужной впадины.

При VI типе дефекта вертлужной впадины необходимо проводить костную аллопластику массивными костными трансплантатами. При данном типе дефекта костный аллотрансплантат, в первую очередь, выполняет механическую, опорную функцию. После восстановления опороспособности вертлужной впадины может быть проведена установка антипротрузионной конструкции.

Массивный дефект вертлужной впадины с полной потерей опоры всех ее структур (рис. 1).



Рис. 1. Дефект вертлужной впадины после удаления пролабированного вертлужного компонента эндопротеза.

Первоочередными причинами нестабильности эндопротеза и пролапса дна вертлужной впадины является:

1. Инфекция области оперированного тазобедренного сустава.
2. Нарушение техники проведения оперативного лечения.
3. Отсутствие своевременной хирургической помощи.
4. Диспластический коксартроз.

В начальных стадиях развития нестабильности вертлужного компонента операция реэндопротезирования при правильном предоперационном планировании осуществляется с меньшими техническими трудностями и риском осложнений. В поздних стадиях развития нестабильности, когда диагностируется разрушение стенок впадины, и вертлужный компонент пролабирует в полость малого таза, возникает целый ряд вопросов, на которые, не имея достаточного опыта, трудно ответить: какие дооперационные клиничко-лабораторные и специальные исследования необходимо выполнить пациенту; какой доступ к тазобедренному суставу целесообразно использовать; какие технические трудности и возможные осложнения следует ожидать в ходе операции; каким способом удалить бедренный и вертлужный компоненты эндопротеза; как осуществить пластику дефекта впадины и укрепить вертлужный компонент?

В нашей стране проблемам реэндопротезирования посвящены единичные публикации [7]. Возможно, поэтому мы не встретили в отечественной литературе сообщений об обосновании тактики и способов оперативного пособия, особенностей его выполнения при пролабировании вертлужного компонента в полость малого таза. По-видимому, это объясняется и недостаточным опытом выполнения операций реэндопротезирования [11], отсутствием наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде, изучения эффективности фиксации эндопротезов различных фирм, влияния возрастных и сопутствующих заболеваний у больных (остеопороз, сахарный диабет, ревматоидный артрит, ожирение, хронические заболевания иммунной, эндокринной системы и др.). Однако известно, что осложнения после реэндопротезирования встречаются в 3–4 раза чаще, чем при первичном [12] и сопровождаются значительной кровопотерей [14, 15], угрозой повреждения сосудов и нервов малого таза [16–17].

В источниках зарубежной литературы, авторы которой накопили достаточный опыт реэндопротезирования при пролабировании и дефектах вертлужной впадины, особое внимание уделено значению дооперационного обследования пациентов (с учетом сопутствующей патологии), в ходе которого могут быть выявлены контакты вертлужного компонента с анатомическими образованиями в малом тазу [16, 17], рассмотрена важность предоперационного планирования и обеспечения. Авторы этих статей рекомендуют в процессе подготовки пациента к операции выполнять рентгенограммы таза в прямых, боковых и косых проекциях для определения формы, высоты и ширины дефекта вертлужной впадины, выявления смещенных костных, цементных фрагментов и винтов, если ими осуществлялась фиксация вертлужного компонента [12, 13].

Компьютерная томография в ангиорежиме и особенно с контрастированием «улавливает очертания эндопротеза, рентгенконтрастного цемента и сосудистую анатомию» области выпуклости вертлужной впадины, что, несомненно, помогает хирургу для правильного выбора тактики оперативного лечения.

При выявлении изменения костной ткани, травматические или дегенеративные повреждения дна, крыши и стенок вертлужной впадины, оценивают степень истончения ее дна и протрузии, производят выбор и проведение соответствующей укрепляющей и/или реконструктивной пластики. Одновременно проводят ревизию и пластику кист костной стружкой, иссечение нежизнеспособной и склерозированной костной ткани. Резецированную и очищенную головку бедренной кости используют для пластики дефектов целиком или частями и/или для приготовления костной стружки. Фиксацию костных трансплантатов и имплантатов производят спонгиозными винтами к жизнеспособным частям тазовой кости. При разрушении дна устанавливают антипротрузионную сетку и помещают в дефект аутооттрансплантат из головки бедренной кости и/или стружку аутокости, проводят формирование имплантационного ложа и установку в него вертлужного компонента. Дополнительно в

предоперационном периоде определяют силовой режим костного ложа и при формировании трансплантатов подбирают участок ауто- и/или аллокости с соответствующей ориентацией микроструктуры.

При появлении у больных частых позывов или задержки мочеиспускания, как и нарушения кровообращения нижней конечности, причиной может быть вторичное смещение вертлужного компонента эндопротеза в полости малого таза [12, 15]. Наиболее информативным методом диагностики в такой ситуации является исследование МРТ, которая позволяет дать оценку формы мочевого пузыря, направление и изгибы мочеточника, их соотношения с вертлужным компонентом [16].

Выявление у больных отеков на голени и стопе оперированной конечности без внешних признаков воспаления, снижение пульсации на артериях стопы и подколенной ямки на 50 мм рт. ст. возможно вследствие сдавления вертлужным компонентом сосудов малого таза либо вследствие атеросклеротических изменений стенок сосудов с формированием тромбоза. При этом необходима консультация ангиолога для назначения специальных методов исследования сосудов малого таза и нижней конечности.

Следует также учитывать, что при длительном состоянии сгибательно-приводящей контрактуры в тазобедренном суставе общие подвздошные артерия и вена могут быть укорочены и спаяны с окружающими тканями, что повышает риск их повреждений при проведении ревизионных операций. Поэтому большинство хирургов до операции предпочитают выполнение ангиографии малого таза, которая определяет форму, изгибы сосудов, прикосновение их к вертлужному компоненту, костным и цементным фрагментам (рис. 2), наличие псевдоаневризмы или периацетабулярного фиброза, сужение или расширение артерий. Цифровая ангиография у большинства ортопедов является методом выбора.

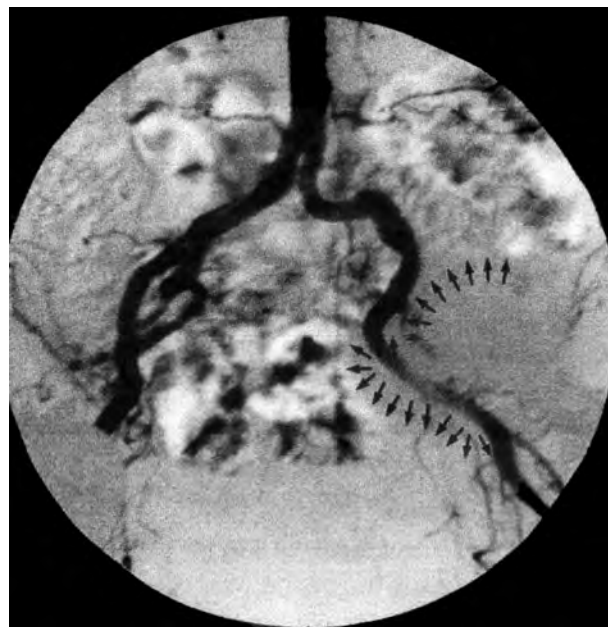


Рис. 2. Ангиография сосудов малого таза. Справа определяется сдавление подвздошной артерии вертлужным компонентом эндопротеза

Венография не всегда информативна, так как подвздошные вены затекаются артериями вблизи вертлужной впадины, и не показана при отсутствии признаков венозной окклюзии до операции.

Появление неврологических симптомов на оперированной конечности (при исключении патологии в пояснично-крестцовом отделе позвоночника), возможно, является следствием вовлечения в спаечный процесс ветвей нервных образований с пролабированным вертлужным компонентом в полости малого таза, или их сдавления фрагментами цемента (рис. 3) [16].

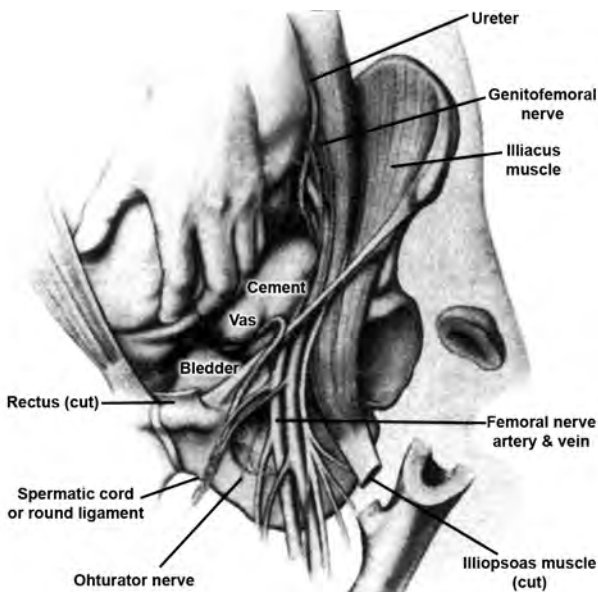


Рис. 3. Схематическое изображение сдавления сосудов и нервов фрагментом цемента [16].

В процессе подготовки к операции реэндопротезирования важно учитывать анатомические особенности расположения крупных сосудов в малом тазу. В частности, бифуркация подвздошной артерии расположена ближе к выпуклой части левой вертлужной впадины. Клинические наблюдения показали, что повреждения сосудов и опасное кровотечение чаще регистрируются при левостороннем реэндопротезировании.

Выявленные подобные «находки» при наружном доступе к вертлужной впадине в момент тракции вертлужного компонента могут вызвать обильное кровотечение, повреждение нервных ветвей и мочеоточника. Во избежание таких осложнений зарубежные авторы считают целесообразным начать операцию ретроперитонеальным доступом.

Однако и при этом доступе васкулярные структуры малого таза, спаянные с вертлужным компонентом, в процессе ревизии также создают потенциальный риск их повреждений и массивного кровотечения. При этом чаще повреждаются общая подвздошная, феморальная, глубокая бедренная, запирательные, верхняя и нижняя ягодичные, внутренние срамные артерии и вены (рис. 4) [17].

Особенно важно помнить о том, что при удалении вертлужного компонента у пожилых людей,

сосуды которых утратили эластичность вследствие склеротических изменений, даже незначительная тракция вертлужного компонента может вызвать их повреждение и опасное кровотечение, с которым не всегда удастся справиться. Н. Rogabeck приводит впечатляющие цифры о возникших кровотечениях во время операции у 39 из 68 оперированных больных.

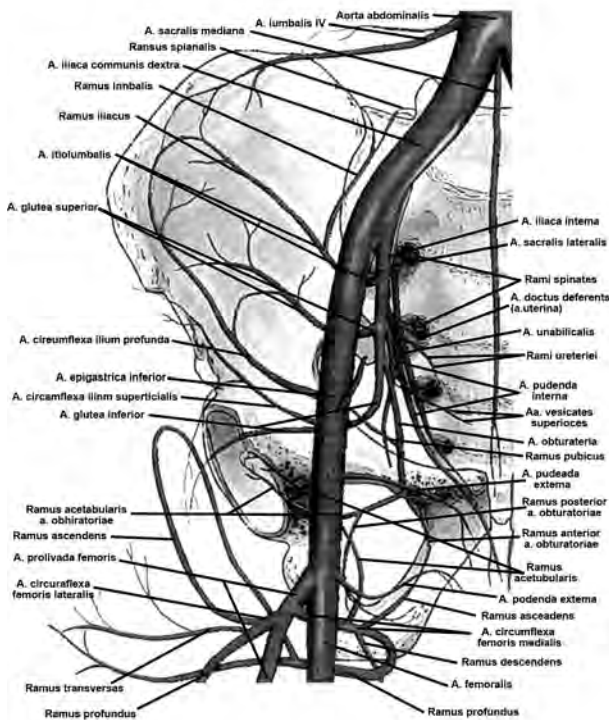


Рис. 4. Схематическое изображение артерий правой половины таза (вид спереди) [17].

В ранние сроки послеоперационного периода возможны также грозные осложнения в виде тромбоза подвздошных сосудов с развитием гангрены нижней конечности.

Каждая ревизионная операция несет в себе риск повреждения нервных образований, среди которых подвздошный, бедренный, запирательные нервы в передненижнем квадранте; седалищный, верхний ягодичный нерв и внутренний срамной – в задненижнем квадранте (рис. 5) [16].

И хотя вышеперечисленные осложнения встречаются не часто, что объясняется относительно редкими случаями пролабирования вертлужного компонента в полость малого таза, возможные трудности и неожиданности во время и после операции могут привести к трагическим последствиям. N.A. Shoenfeld et al., анализируя причины неудач реэндопротезирования у 20 пациентов, выявил осложнения, большая часть которых была связана с повреждениями общей подвздошной и общей бедренной артериями фрагментами костного цемента, ретрактором, экстенсивной тракцией, миграцией вертлужного компонента [17]. В результате этих осложнений 7 % пациентов умерли, 13 % потребовалась ампутация конечности на разном уровне.

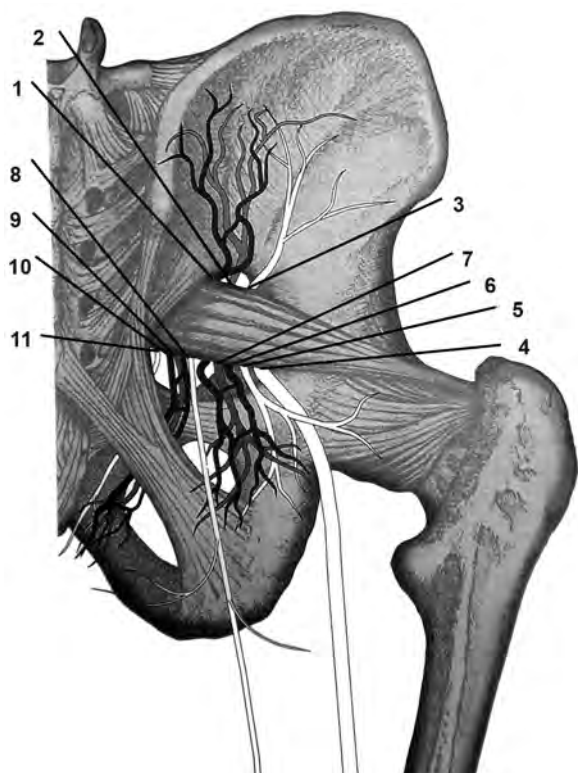


Рис. 5. Схематическое изображение сосудисто-нервных образований таза. Вид сзади [16]: **1** – *V. gluteus superior*; **2** – *A. gluteus superior*; **3** – *N. gluteus superior*; **4** – *N. ischiadicus*; **5** – *N. gluteus inferior*; **6** – *N. gluteus superior*; **7** – *A. gluteus inferior*; **8** – *N. gluteus femoris posterior*; **9** – *A. pudenda interna*; **10** – *V. pudenda interna*; **11** – *N. pudendus*.

J. Giacchetto, изучая результаты ревизионных операций и их последствий, выявил 56 случаев повреждений сосудов малого таза [14]. У 17 % больных – вследствие эрозии спикулами костного цемента, у 15 % – вследствие прямой травмы артерий ретракторами. В 6 случаях наблюдалось сдавление сосудов вследствие миграции вертлужного компонента. В послеоперационном периоде у 3-х пациентов развилась перемежающаяся хромота; 3-м – потребовалась резекционная артропластика; 6-ти больным выполнена ампутация. В последующем у 4 пациентов наступил летальный исход.

Исследование проведено на базе независимых друг от друга лечебных учреждений. Оперативные вмешательства проводились по типичной рекомендованной методике постоянным составом хирургических бригад. В период с 2004 г. по настоящее время под нашим наблюдением находилось 64 пациента, которым было выполнено ревизионное эндопротезирование с пролабированием и дефектами вертлужного компонента. В Новосибирском НИИТО прооперировано 54, в Российском НИИТО им. Р.Р. Вредена – 10 пациентов. Все пациенты, которым выполнено первичное тотальное эндопротезирование в различных регионах страны, были в возрасте от 41 до 78 лет. В послеоперационном периоде наблюдения за ними не осуществлялось. Вероятными причинами расшатывания вертлужного компонента у 16-ти больных явились травмы – падение на область оперированного сустава. У 17-ти больных

симптомы нестабильности появились через год после эндопротезирования на фоне вялотекущего свища в области тазобедренного сустава. У 9-ти больных, которым в период с 1995 по 1998 гг. выполнена операция эндопротезирования, периодические боли в оперированном суставе появились послеродовом периоде. У 18-ти пациенток нестабильность вертлужного компонента с пролабированием в полость малого таза диагностирована после операций реэндопротезирования. У четырех больных, одна из которых страдала ожирением третьей степени, установить предполагаемую причину разрушения дна вертлужной впадины не удалось.

После клиничко-лабораторного, рентгенологического обследования, УЗИ, доплеровского сканирования сосудов малого таза, осмотра специалистов, по показаниям – КТ и МРТ, симптомов сдавления сосудов, нервов и нарушения функции мочевыделительной системы в покое и при движениях в суставе не выявлено. В связи с этим принято решение удалять вертлужный компонент наружно-боковым доступом к тазобедренному суставу.

Клинический пример 1

Больной И., 58 лет, поступил в отделение эндопротезирования и эндоскопической хирургии суставов Новосибирского НИИТО 11.01.2011 г. Диагноз: Асептическая нестабильность, вывих эндопротеза ЭСИ с пролапсом дна вертлужной впадины слева. Из анамнеза больного известно, что 7 лет назад ему было выполнено эндопротезирование левого тазобедренного сустава эндопротезом ЭСИ по поводу асептического некроза головки бедренной кости слева. Год назад после падения на область оперированного тазобедренного сустава постепенно начали беспокоить боли, которые в последнее время усилились и привели к ограничению движений, укорочению в суставе. При обследовании больного на рентгенограмме в прямой и боковой проекциях и на МСКТ снимках отчетливо определялся вертлужный компонент эндопротеза в полости малого таза и задний вывих головки (рис. 6).

Принято решение об удалении эндопротеза с одномоментным реэндопротезированием с использованием антипротрузионной конструкции. В ходе операции особых трудностей при удалении впадины не было, ножка эндопротеза полностью стабильна. В связи с этим принято решение использования антипротрузионного кольца Бурх Шнайдера и чаши ЭСИ с последующей заменой головки и пластики дна вертлужной впадины аллотрансплантатом (рис. 7).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Больного активизировали на 3-и сутки. Выписка на 10-е сутки после операции. К этому времени больной был полностью обучен и адаптирован к ходьбе на костылях, в том числе по лестнице. Показатели гомеостаза на момент выписки – вполне удовлетворительные. Боли в тазобедренном суставе не беспокоят, функция – вполне удовлетворительная, укорочение устранено. Результатами операции доволен. Последний осмотр 10.11.2012 (год после операции) (рис. 8).

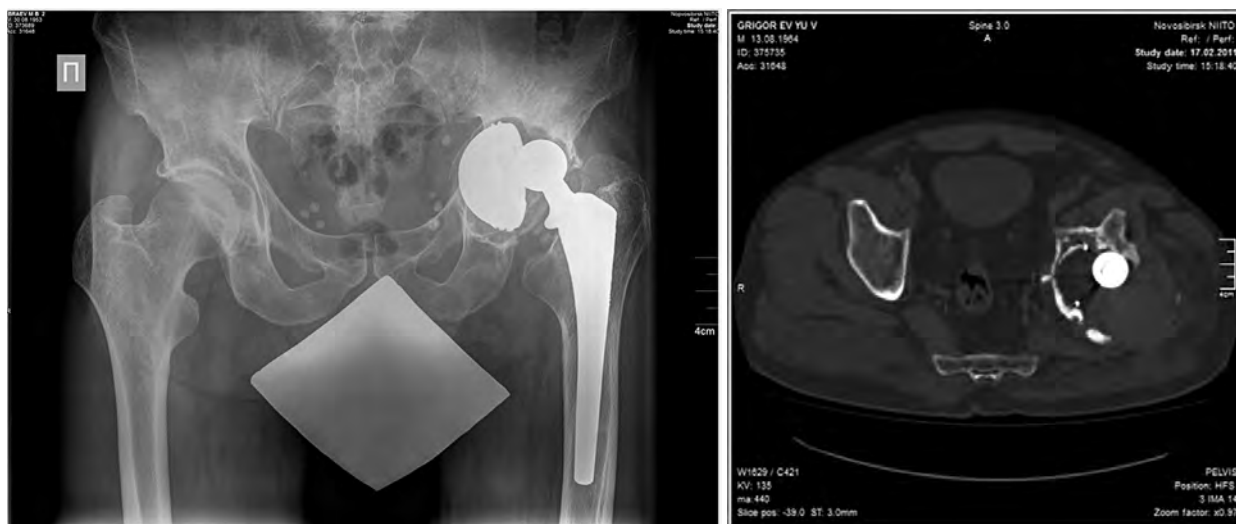


Рис. 6. Рентгенограмма и МСКТ левого тазобедренного сустава больного И. при поступлении.



Рис. 7. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава больного И. после операции.



Рис. 8. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава больного И. через год после операции.

Боли в суставе не беспокоят, ходьба биомеханически правильная, рентгенологически признаков нестабильности имплантатов нет, остеоинтеграция аллотрансплантата хорошая. Больной ведет активный образ жизни.

Клинический пример 2

Больная Н. 67 лет, поступила в отделение эндопротезирования и эндоскопической хирургии суставов Новосибирского НИИТО 11.01.2009 г. Диагноз: Поздняя глубокая паропротезная инфекция. Инфицированная нестабильность, разрушение компонентов эндопротеза ЭСИ правого тазобедренного сустава с пролапсом дна вертлужной впадины.

Из анамнеза больной известно, что 3 года назад ей было выполнено эндопротезирование правого тазобедренного сустава эндопротезом ЭСИ цементная версия по поводу правостороннего коксартроза 3 степени. Через 3 года начали беспокоить боли, которые в последнее время усилились и привели к ограничению движений, отеку, укорочению конечности. При обследовании больной на рентгенограмме в прямой и боковой проекциях отчетливо определялся пролапс дна

вертлужной впадины, разрушение полиэтиленового вкладыша и распространение инфекционного процесса по верхней трети правой бедренной кости (рис. 9).



Рис. 9. Рентгенограмма правого тазобедренного сустава больной Н. при поступлении.



Рис. 10. Рентгенограмма и МСКТ правого тазобедренного сустава больной Н. после удаления эндопротеза.



Рис. 11. Рентгенограмма правого тазобедренного сустава больной Н. после реэндопротезирования.

Принято решение о проведении пункции сустава, сустав пропункцирован, взяты посевы, отправлены в БАК-лабораторию для определения возбудителя. На третьи сутки получены положительные результаты БАК-исследований, которые предопределили дальнейшую тактику оперативного лечения и ведения больной в послеоперационном периоде, а именно, решено удалить эндопротез и назначить пациентке антибиотикопрофилактику с дальнейшей медицинской паузой (рис. 10).

Больная Н. 68 лет, поступила в отделение эндопротезирования и эндоскопической хирургии суставов Новосибирского НИИТО 10.12.2010 г. Диагноз: Поздняя глубокая парапротезная инфекция. Дефект дна вертлужной впадины и проксимального отдела правой бедренной кости. Состояние после удаления эндопротеза ЭСИ (2009). Пациентка прошла курс антибиотикопрофилактики и выдержала медицин-

скую паузу. Взяты анализы при поступлении, сустав пунктирован, взяты посевы. На третьи сутки получены отрицательные результаты БАК-исследований, которые предопределили дальнейшую тактику, а именно проведение пациентке реэндопротезирования с использованием антипротрузионного кольца Бурх Шнайдера с пластикой дна вертлужной впадины и ревизионной ножки Zimmer. В дефект впадины уложена [без давления] губчатая костная аллокрощка (рис. 11).

Выписка на 15-е сутки после операции. К этому времени больная была полностью обучена и адаптирована к ходьбе на костылях, в том числе по лестнице. Показатели гомеостаза на момент выписки – вполне удовлетворительные. Боли в тазобедренном суставе не беспокоят, функция – вполне удовлетворительная, укорочение устранено.

Клинический пример 3

Больная Н. 47 лет, поступила в РНИИТО им. Р.Р. Вредена в 2007 г. с прогрессирующим пролабированием вертлужного компонента в полость малого таза. Из анамнеза больной известно, что 27 лет назад ей было выполнено эндопротезирование правого тазобедренного сустава неразъемным эндопротезом Сиваша по поводу ГКО проксимального отдела бедренной кости. После падения на область оперированного сустава постепенно развилась нестабильность вертлужного компонента с последующим пролабированием его в полость малого таза, что сопровождалось нарастанием болей, ограничением активных движений и укорочением нижней конечности. В связи с этим больная направлена в РНИИТО им. Р.Р. Вредена. При обследовании больной на рентгенограмме в прямой (рис. 12) и боковой проекциях отчетливо определялся вертлужный компонент и шейка эндопротеза в полости малого таза, а проксимальный конец бедра – у верхнего края дефекта вертлужной впадины.



Рис. 12. Рентгенограмма правого тазобедренного сустава больной Н. (прямая проекция).

Возник вопрос: как удалить неразъемный эндопротез Сиваша из полости малого таза? В этой ситуации ретроперитонеальный доступ лишь повышал риск возможных осложнений и не гарантировал успех операции, а поэтому проблему не решал. Однако необходимость удаления эндопротеза наружно-боковым доступом с анестезиологом и сосудистыми хирургами были обсуждены тактические приемы в случае возникновения кровотечения, заготовлена донорская кровь и плазма, гемостатики, реинфузатор. По рентгенограммам таза и верхней трети бедра были подобраны типоразмеры антипротрузионного кейджа, винты для его фиксации, ревизионный бедренный компонент эндопротеза, костный цемент, проволока для серкляжных швов, необходимый набор ортопедического инструментария для резэндопротезирования и забрюшинного доступа. Операция осуществлялась бригадой ортопедов-травматологов под СМА на фоне управляемой гипотонии в положении больной на здоровом боку. Первоначально была выполнена трансфemorальная остеотомия (рис. 13) проксимального конца бедренной кости от опиала в дистальном направлении на длину имплантированного бедренного компонента эндопротеза Сиваша.

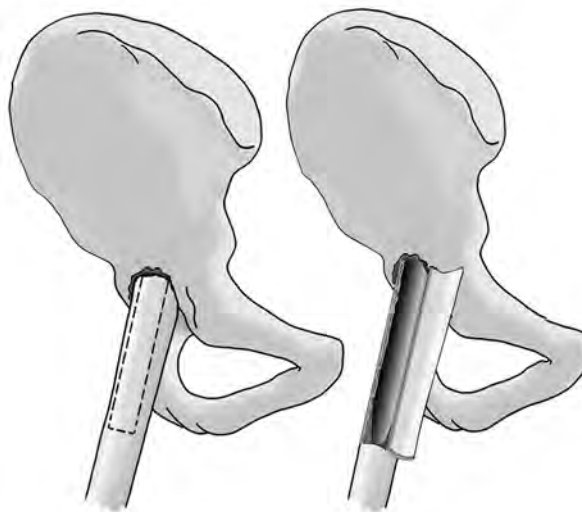


Рис. 13. Схематическое изображение этапов трансфemorальной остеотомии бедренной кости.

Костная «крышка» с сохранением на ней мышц отведена кпереди. Бедренный компонент извлечен из костномозгового канала. Поскольку пролабирование вертлужного компонента не сопровождалось сдавлением сосудов, нервов и мочеточника, то это снизило риск возможных осложнений при тракции за освобожденную ножку бедренного компонента и значительно облегчило иссечение рубцов вокруг шейки эндопротеза до плоского основания вертлужного компонента и краев дефекта впадины. При этом было удобно осуществлять гемостаз, улучшился обзор передне-верхнего края дефекта, увеличилась подвижность вертлужного компонента эндопротеза и появилась возможность пальпации мягких тканей вокруг него. В одно из отверстий основания вертлужного компонента вставлен крючок, с помощью которого можно было фиксировать, наклонять и разворачивать вокруг оси его сферическую часть, что улучшало визуальный обзор отсекаемых коагулятором тканей. Иссечение рубцовых тканей сопровождалось кровотечением, которое останавливалось тампонированием с раствором перекиси водорода, гемостатической губкой и коагулированием. После удаления эндопротеза осуществлено пальцевое исследование краев образовавшегося дефекта во впадине на предмет наличия костных отломков, состояния кортикальных стенок и определения потребности количества аллотрансплантата. В рубцах мягких тканей малого таза отчетливо определялась пульсация сосудов. В дефект впадины уложена [без давления] губчатая костная аллокрошка. В сформированное костное ложе установлено антипротрузионное кольцо Бурх-Шнейдера с фиксацией его винтами. На костном цементе в него имплантирован вертлужный компонент эндопротеза.

В течение этого этапа операции осуществлялся мониторинг за показателями крови, сердечно-сосудистой деятельности, количеством и цветом отделяемой мочи. В режиме ожидания находились сосудистые хирурги.

Следующим этапом, в подготовленное костномозговое ложе бедренной кости имплантирован ревизионный бедренный компонент эндопротеза и закрыт отсеченной «крышкой» бедра с фиксацией ее серкляжными проволоочными швами. На конус бедренного компонента надета головка и вправлена в вертлужный. Рана ушита с установкой активных дренажей. Интраоперационная кровопотеря составила 2970 мл. Время операции – 5 ч 50 мин. Кровопотеря восстановлена инфузаторной и донорской кровью.

Послеоперационный период на фоне антибактериальной, антикоагулянтной, гемостимулирующей и симптоматической терапии протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Амплитуда активных движений в оперированном суставе под наблюдением методиста ЛФК восстановлена в пределах необходимых для самообслуживания. На контрольной рентгенограмме положение эндопротеза и соотношения его компонентов правильные (рис. 14).



Рис. 14. Рентгенограмма больной Н. после реэндопротезирования правого тазобедренного сустава.

В удовлетворительном состоянии больная выписана на амбулаторное наблюдение по месту жительства с подробным описанием сроков приема антикоагулянтов, препаратов кальция, контроля анализов крови, занятий ЛФК и начала дозированной нагрузки под контролем рентгенографии.

Через год больная сообщила о восстановлении опороспособности оперированной конечности.

Все последующие операции 9-ти больным были выполнены по описанной методике без осложнений и в последующем с восстановлением утраченной функции оперированного сустава. Удаляемые эндопротезы были разъемными. Кровопотеря во время операции у всех больных составила от 1560 до 4100 мл. Время выполнения операции варьировало от 2 ч 50 мин до 5 ч 50 мин.

На способ удаления вертлужного компонента эндопротеза при пролабировании его в полость малого таза получен патент РФ № 2440048 от 2012 г.

В заключение мы хотим подчеркнуть, что поздняя диагностика развития нестабильности вертлужного компонента эндопротеза и пролабирования его в полость малого таза является результатом не только возможных технических ошибок, но и отсутствия динамического наблюдения за больными в послеоперационном периоде.

При выписке больных из стационара им следует подробно разъяснить необходимость выполнения всех рекомендаций врача во избежание возможных осложнений и нарушений в период восстановления функции оперированного сустава.

Пациенты, у которых диагностированы рентгенологические и клинические признаки нестабильности компонентов эндопротеза, должны быть уведомлены о необходимости операции реэндопротезирования, которая связана с риском возможных осложнений, и подтвердить свое согласие на операцию в письменной форме.

Каждый хирург, планирующий операцию реэндопротезирования, должен помнить, что рентгенологическая и компьютерная оценка соотношений вертлужного компонента и окружающих его органов может не соответствовать истинной картине в ходе операции, вследствие чего могут возникнуть непредвиденные осложнения.

При подготовке к операции лечащий врач должен провести все необходимые клиничко-лабораторные и специальные исследования, консультации специалистов по показаниям с целью снизить риск возможных осложнений. Операцию должны выполнять травматологи-ортопеды, владеющие методами ревизионного эндопротезирования и при необходимости привлекать для участия в операции опытных абдоминальных и сосудистых хирургов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аболин А.А., Мамонтов В.Д., Машков В.М. Эндопротезирование тазобедренного сустава в условиях дефицита костей: классификация по этиопатогенетическому принципу и хирургическая тактика // Травматол. и ортопедия России. – 2003. – № 2/3. – С. 60.
2. Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 12.
3. Кавалерский Г.М., Донченко С.В., Силин Л.Л. Результаты эндопротезирования тазобедренного сустава отечественными конструкциями // Эндопротезирование в России. – Казань – СПб., 2005. – Вып. 1. – С. 157.
4. Прохоренко В.М. Первичное и ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава. – Новосибирск: Новосибирский НИИТО, 2007. – 348 с.

5. Неверов В.А., Закари С.М. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава. – СПб.: Образование, 1997. – С. 3.

6. Прохоренко В.М., Бондарев Ю.Н., Байтов В.С. и др. Опыт и результаты использования различных типов эндопротезов при первичном и ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава // Эндопротезирование в России. – Казань – СПб., 2005. – С. 272–277.

7. Тихилов Р.М., Шаповалов В.М. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава. – СПб., 2008. – С. 293.

8. Магомедов Х.М., Загородний Н.В., Никитин С.С. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава // Эндопротезирование в России. – Казань – СПб., 2007. – Вып. 3. – С. 222.

9. Николенко В.К., Буряченко Б.П., Давыдов Д.В. Эндопротезирование при ранениях, повреждениях и заболеваниях тазобедренного сустава. – М.: Медицина, 2009. – С. 325–327.

10. Воронович А.И. Эндопротезирование тазобедренного сустава при дефектах вертлужной впадины // Эндопротезирование в России. – Казань – СПб., 2009. – Вып. 5. – С. 186, 187.

11. Плющев А.Л. Диспластический коксартроз. Теория и практика. – М.: Лето-принт, 2007. – С. 428, 442.

12. Dearborn J.T. Higt placement an fcetabular component insertel withocement in a revision total hip arthroplasty // J. Bone Joint Surg. – 1999. – Vol. 81-A. – P. 469.

13. Kavanagh B.F. Revision total hip arthroplasty // J. Bone Joint Surg. – 1989. – Vol. 67-A. – P. 517–126.

14. Rorabeck H., Purtington P.F. Retroperitoneal Exposure in Revision Total Hip Arthroplasty. Instructional Course Lectures. AAOS. – 1999. – Vol. 48. – P. 27–36.

15. Nachbur B., Meyer R.P., Verkkala K., Zurcher R. The mechanisms of severe arterial injury in surgery of the hip joint // Clin. Orthop. – 1979. – P. 122–133.

REFERENCES

1. Abolin A.A., Mamontov V.D., Mashkov V.M. Hip joint replacement at bone deficiency: classification by

etiopathogenetic principle and surgical tactics // *Travmatologia i Ortopedia Rossii.* – 2003. N 2/3. – P. 60.

2. Zagorodniy N.V. Hip joint replacement. – Moskva: GEOTAR-Media, 2012. – P. 12.

3. Kavalerskiy G.M., Donchenko S.V., Silin L.L. Outcomes of hip joint replacement with domestically produced constructions // *Endoprotezirovanie v Rossii.* – Kazan – Sankt-Peterburg, 2005. – Issue 1. – P. 157.

4. Prokhorenko V.M. Primary and revision hip joint replacement. – Novosibirsk: Novosibirskiy NIITO, 2007. – 348 p.

5. Neverov V.A., Zakary S.M. Revision hip joint replacement. – Sankt-Peterburg: Obrazovanie, 1997. – P. 3.

6. Prokhorenko V.M., Bondarev Yu.N., Baitov V.S. et al. Experience and results of application of various types of implants at primary and revision hip joint replacement // *Endoprotezirovanie v Rossii.* – Kazan – Sankt-Peterburg, 2005. – P. 272–277.

7. Tikhilov R.M., Shapovalov V.M. Guide on hip joint replacement. – Sankt-Peterburg, 2008. – P. 293.

8. Magomedov Kh.M., Zagorodniy N.V., Nikitin S.S. Revision hip joint replacement. – Endoprotezirovanie v Rossii. – Kazan – Sankt-Peterburg, 2007. – Issue 3. – P. 222.

9. Nikolenko V.K., Buryachenko B.P., Davidov D.V. Hip joint replacement at wounds, injuries and diseases of the joint. – Moskva: Medicina, 2009. – P. 325–327.

10. Voronovich A.I. Hip joint replacement at defects of acetabulum // *Endoprotezirovanie v Rossii.* – Kazan – Sankt-Peterburg, 2009. – Issue 5. – P. 186, 187.

11. Pljushchiov A.L. Dysplastic coxarthrosis. Theory and practice. – Moskva: Lето-Print, 2007. – P. 428, 442.

12. Dearborn J.T. Higt placement an fcetabular component insertel withocement in a revision total hip arthroplasty // J. Bone Joint Surg. – 1999. – Vol. 81-A. – P. 469.

13. Kavanagh B.F. Revision total hip arthroplasty // J. Bone Joint Surg. – 1989. – Vol. 67-A. – P. 517–126.

14. Rorabeck H., Purtington P.F. Retroperitoneal Exposure in Revision Total Hip Arthroplasty. Instructional Course Lectures. AAOS. – 1999. – Vol. 48. – P. 27–36.

15. Nachbur B., Meyer R.P., Verkkala K., Zurcher R. The mechanisms of severe arterial injury in surgery of the hip joint // *Clin. Orthop.* – 1979. – P. 122–133.

Сведения об авторах

Прохоренко Валерий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заместитель директора ФГБУ «Новосибирский НИИТО им. Я.Л. Цивьян» Минздрава России по научно-лечебной работе, руководитель клиники эндопротезирования и эндоскопической хирургии суставов, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Новосибирского ГМУ (630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17; тел.: (+7 383) 363-31-31, (+7 383) 363-32-46; e-mail: niito@niito.ru)

Машков Владимир Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением эндопротезирования тазобедренного сустава ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург (195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; тел.: 8 (812) 670-86-70)

Мамедов Агшин Арифович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения эндопротезирования и эндоскопической хирургии суставов ФГБУ «Новосибирский НИИТО им. Я.Л. Цивьян» Минздрава России.

Долгополов Владимир Васильевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндопротезирования тазобедренного сустава ФГБУ Рос. НИИТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург.

Information about the authors

Prokhorenko Valeriy Mikhaylovich – M.D., professor, Honored Physician of the Russian Federation, Deputy Director on Scientific and Medical Affairs of Novosibirsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsviyvan, the Head of the Clinic of Endoprosthetics and Endoscopic Surgery of the Joints, the Head of the Department of traumatology and Orthopedics of Novosibirsk State Medical University GМУ (630091, Novosibirsk, Frunze str., 17; tel.: (+7 383) 363-31-31, (+7 383) 363-32-46; e-mail: niito@niito.ru)

Mashkov Vladimir Mikhaylovich – M.D., professor, the Head of the Department of Hip Joint Replacement of Russian Scientific-Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden (195427, Saint-Petersburg, Academician Baykov str., 8; tel.: 8 (812) 670-86-70)

Mamedov Agshin Arifovich – candidate of medical sciences, research fellow of the department of Endoprosthetics and Endoscopic Surgery of the Joints of Novosibirsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsviyvan

Dolgoplov Vladimir Vasilyevich – candidate of medical sciences, senior research fellow of the Department of Hip Joint Replacement of Russian Scientific-Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden

О.В. Рычкова, Н.А. Соина, Г.Л. Гуревич

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ, г. Москва

Статья посвящена изучению нарушений эмоциональной сферы у больных шизофренией, проявлений социальной ангедонии с учетом клинической симптоматики. В статье представлен обзор различных теорий эмоций в психологии, включая современную модель «эмоционального интеллекта». Все большее внимание уделяется экспериментальному изучению патологии эмоциональной сферы, и данная работа следует указанной традиции. У больных шизофренией были выявлены значительные по интенсивности негативные эмоциональные переживания. Также были обнаружены дефициты социального познания, восприятия эмоций, запрет на выражение чувств; описан ряд важных для понимания структуры нарушений эмоциональной сферы при шизофрении связей.

Ключевые слова: шизофрения, эмоциональный интеллект, социальная ангедония, депрессия, социальное познание, восприятие эмоций, запрет на выражение чувств

EMOTIONAL INTELLIGENCE IN SCHIZOPHRENIA

O.V. Rychkova, N.A. Soina, G. Gurevich

National Scientific Center for Research on Addictions of the Russian Ministry of Healthcare, Moscow

This article is devoted to investigation of emotional symptoms and social anhedonia in clinical context. The article describes the most important theories of emotion including modern concept of «emotional intelligence». Growing attention is paid to investigate the emotional experience in laboratory settings, and the study is continued this tradition. Schizophrenia subjects experienced more intense and more variable negative emotions than controls. Our findings suggest that patients with schizophrenia have social cognitive deficits, difficulties in perception of emotions and high level blocking of emotions. Finally, analyses of results suggested the possibility of a shift in the structure of emotional diseases in schizophrenia.

Key words: schizophrenia, emotional intelligence, social anhedonia, depression, social cognition, perception of emotions, blocking of emotions

Одним из сложнейших разделов психологии является область изучения эмоций. Реальность эмоциональной сферы, состоящая из переменчивых, всегда субъективных, крайне сложно измеряемых явлений, именуемых чувствами, эмоциями, переживаниями, плохо поддается описанию и систематизации. Попытки создания теории эмоций предпринимались неоднократно авторами, стоящими на разных теоретических позициях. Первые концепции абсолютизировали физиологический компонент эмоций, интерпретируя их в духе идеи Ч. Дарвина об эмоциях как рудиментах целесообразных приспособительных реакций животных, или У. Джемс и К.Г. Ланге, рассматривающих эмоции как следствие тех или иных рефлекторных физиологических проявлений. В психоаналитической психологии З. Фрейд в качестве основного эмоционального переживания рассматривал аффект тревоги, выводимый из влечений (запретных, инстинктивных), и представляющий собой форму инстинктивной энергии. Такое сужение взгляда помешало психоанализу создать систематическую теорию аффектов, а понимание коммуникативного значения эмоций нашло отражение в психоаналитических разработках много позднее.

Важнейшим вкладом в психологию эмоций стали когнитивно-ориентированные теории эмоций как зарубежных (М. Arnold, К. Pribram, S. Schachter, R. Lazarus), так и отечественных авторов (П.В. Симонов). Наибольшее значение здесь отводится процессам оценки и контроля, которые определяют знак эмоции. Роль эмоций в регуляции деятельности человека

также зафиксирована в теоретических моделях – как признание эмоции в качестве актуального отражения потребности человека (С.Л. Рубинштейн), через отражение в эмоции смысла действия (А.Н. Леонтьев), признание их регулирующего или дезорганизующего влияния (В.К. Вилюнас). Эвристичная идея о единстве интеллекта и аффекта сформулирована Л.С. Выготским, который говорил об «обобщении переживаний», «аффективном обобщении» или «логике чувств». Подчеркнем также, что у Л.С. Выготского умственные процессы, включая осознание переживаний («смысловое осознание»), то есть интеллектуализация чувств, проявляются в первую очередь во взаимодействии с людьми. Авторитетные западные исследователи также подчеркивают коммуникативные функции эмоций (К. Изард), их роль в межличностном взаимодействии и регуляторных процессах во внутреннем плане личности.

Логическим продолжением когнитивных теорий эмоций, представлений о наборе операций, обеспечивающих эффективность оценки переживаний и успешную регуляцию своего эмоционального состояния, стала модель «эмоционального интеллекта». Понятие предложено P. Salovey, J. Mayer в 1990 г. как часть более широкого концепта «социальный интеллект» (последний концепт в психологии присутствует с 20-х гг. XX в., с работ Е. Thorndike, и также активно разрабатывается в настоящее время).

Популярность и признание как предмета, достойного изучения, понятие «эмоциональный интеллект» приобрело с 1995 г., после выхода ставшей

бестселлером одноименной книги D. Goleman. На сегодняшний день можно говорить об активных разработках концепта и о нескольких моделях эмоционального интеллекта. Это модель автора концепта D. Goleman, который интерпретирует его как широкий набор компетенций и черт, необходимых для эффективного совладания и адаптации. В так называемой «смешанной» модели «эмоционально-социального интеллекта» [3] R. Bar-On говорит о широком круге когнитивных, мотивационных, волевых, личностных черт, социальных умений и навыков, обеспечивающих адаптацию субъекта. Хорошо разработана и оснащена измерительным инструментарием модель J.D. Mayer, P. Salovey, D. Caruso, в которой эмоциональный интеллект описывают (и измеряют) как ряд когнитивных способностей, ориентированных на переработку эмоциональной информации, выделяя способность воспринимать, понимать эмоции, использовать их для осуществления деятельности (как мышления, так и поведения), и сознательно управлять эмоциями.

Шизофрения привлекла внимание исследователей нарушений эмоционального интеллекта в последние годы не случайно. Помимо высокой социальной значимости данного психического расстройства, обусловленной ранним началом болезненного процесса и тяжелыми социальными последствиями, важны и другие соображения. В психиатрии (и клинической психологии) постепенно осуществляется переход от трактовки данного заболевания как имеющего сугубо биологическую основу, к пониманию психосоциальных механизмов развития расстройства (пусть на эндогенно измененной почве). В связи со сменой биологической парадигмы на биопсихосоциальную, наиболее последовательно воплощаемую в диатез-стрессовой модели, правомерен отказ от фрагментированного описания изолированных дефектов у больных шизофренией, что ранее имело место как в феноменологически ориентированной психиатрии, сосредоточенной на описании симптомов и систематизации синдромов, так и в экспериментальной патопсихологии. Последняя была центрированной на изучении нарушений мыслительной сферы у больных, поскольку именно их полагали ядром патопсихологического шизофренического симптомокомплекса. В отечественной патопсихологии это отражено в подходе Ю.Ф. Полякова и его соавторов, описавших нарушения избирательности актуализации информации, в меньшей степени – в работах школы Б.В. Зейгарник, где нарушения мышления рассматривали в контексте личности больного. Однако понимания заболевания в динамике требует учета факторов риска и протективных, и роль эмоциональной жизни пациента, его способов реагирования на стресс имеет ключевое значение. Кроме того, в последние годы у больных шизофренией все чаще в качестве ведущих описывают нарушения, связанные именно с познанием объектов социального мира: нарушение восприятия социальных стимулов, социальной компетентности, коммуникативных навыков, всего того, что препятствует адаптации. Нарушения социального познания перестали рассматриваться как часть более общего дефицита когнитивных способ-

ностей, но стали интерпретироваться как отдельный, особый вид нарушений, значимый для понимания шизофренического дефекта (P.W. Corrigan, D.L. Penn). В контексте темы настоящей статьи особое значение имеют исследования нарушений восприятия лицевой экспрессии, эмоций, как собственных, так и других лиц (Е.И. Елигулашвили, Д.Н. Хломов, Н.С. Курек, Н.Г. Гаранян, D.L. Penn, P.W. Corrigan, D. Combs, S. Mohamed др.), автобиографической памяти как тесно связанной с эмоциональным опытом и его переработкой (S. Blairy, A. Neumann, F. Nutthals, L. Pierret), нарушений «прагматики речи», затрудняющих построения социального взаимодействия больными шизофренией (W.I. Fraser, K.M. King, P. Thomas, R.E. Kendell, R. Goldfarb, J. Eisenson). Модель «эмоционального интеллекта» близка к указанным областям феноменов и привлекает четкостью, лаконичностью. Исследования эмоционального интеллекта при психопатологических состояниях ведутся как за рубежом, так и в нашей стране (А.Ш. Тхостов, И.В. Плужников, С.Д. Frith, Т.А. Russell, К. Rubia, R. Bar-On и др.), хотя число работ невелико.

Таким образом, эмоциональный интеллект есть необходимая для успешного социального взаимодействия способность к опознанию, пониманию эмоций и управлению ими, причем как собственных эмоций субъекта, так и эмоций других людей, распознавание и понимание их. В настоящем исследовании изучаются, во-первых, способность адекватно проявлять свои чувства (**экспрессивный компонент эмоционального интеллекта**), что дает возможность человеку донести до других информацию о своем состоянии, отношении, потребностях, а также научиться самому более полно осознавать свои эмоциональные состояния и управлять ими; во-вторых, способность определять эмоции других людей (**импрессивный компонент эмоционального интеллекта**) по различным проявлениям невербального поведения – выражению лица, взгляду, позе и жесту, – на чем базируется возможность правильно реагировать на эмоциональные состояния других людей и учиться изменять их, меняя свое поведение. **Целью** исследования стало выявление нарушений эмоциональной сферы у больных шизофренией, включая его экспрессивный и импрессивный компоненты, и взаимосвязей таких нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выборка включала 60 больных шизофренией (30 мужчин, 30 женщин), находящихся в состоянии ремиссии, в возрасте от 20 до 55 лет. Критерий включения: диагноз «Шизофрения, параноидная форма», критерии исключения – наличие актуального психического состояния. Группа сравнения 30 психически здоровых испытуемых (15 мужчин, 15 женщин), не имевших существенных отличий от больных по возрасту. Исследование проводилось на базе филиала № 5 МСЭ по г. Белгороду.

В исследовании использовались следующие методики: Шкала позитивной и негативной симптоматики PANSS; Шкала депрессии (А.Бек), Шкала тревоги (А.Бек), «Шкала социальной ангедонии» – RSAS (M.L. Eckblad, L.J. Chapman, J.P. Chapman, M. Mishlove,

1982), «Запрет на выражение чувств» (ЗВЧ), (В.К. Зарецкий, А.Б. Холмогорова, Н.Г. Гаранян, 2006), «Проективный тест враждебности» (Н.Г. Гаранян, А.Б. Холмогорова, 2006), тест «Распознавание эмоций» (Гаранян Н.Г., Курек Н.С., 1984), тест «Поза и жест» (Курек Н.С., 1984), «Тест глаз» (S. Baron-Cohen, 1999) (адаптация авторов статьи). Математический анализ проведен с использованием SPSS for Windows, Standard Version 11.5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический анализ (по субшкалам PANSS) показал: позитивная симптоматика у больных исследованной группы присутствует в минимальной степени (суммарный балл «Шкалы позитивных симптомов» чуть выше 11), так как больные находятся в состоянии ремиссии. По «Шкале негативных симптомов» показатель 20,2 балла, повышение достигается за счет субшкал Н1 («Притупленный аффект») и Н6 («Нарушения спонтанности и плавности речи»), где средние значение достигают 3 баллов, субшкал Н2 («Эмоциональная отгороженность») и Н3 («Трудности в общении») – соответственно 2,5 балла. По «Шкале общепатологических симптомов» (39,8 баллов) повышение достигается за счет субшкал О6 («Депрессия»), О7 («Моторная заторможенность»), О11 («Нарушения внимания»), О12 («Снижение критичности к своему состоянию»), О13 («Расстройство воли»), О15 («Загруженность психическими переживаниями»), О16 («Активная социальная устранимость»), усредненные значения по которым около 3 баллов. Содержательный анализ шкал позволяет оценить пациентов исследованной группы как замкнутых, отстраненных от окружающего, в том числе – от социальной жизни, избегающих общения, которое тяготит их, с устойчиво сниженным настроением; критика к своей измененности снижена.

Данные Шкал депрессии и тревоги А.Бека приведены в таблице 1.

Данные свидетельствуют, что эмоциональное состояние больных шизофренией характеризуется резким повышением измеряемых параметров, за

которым стоит преобладание негативных переживаний в виде чувства потери энергии, безрадостности, утраты прежних интересов, утомляемости, раздражительности, безнадежности, с пессимистической оценкой перспектив. Также больные испытывают беспокойство, неспособность расслабиться, ощущение страха перед окружающим миром (данные подтверждают показатели по общепатологическим шкалам и клинические наблюдения).

Шкала социальной ангедонии определяет готовность получать удовольствие от общения с другими людьми. Концепция социальной ангедонии как предиктора психоза (в том числе шизофренического) была предложена психоаналитиками Р.Е. Meehl, S. Rado. На наш взгляд, идея невозможности получения больными шизофренией удовольствия от общения с другими людьми хорошо дополняет модель шизофрении, основанную на констатации дефицита социальных навыков и социального познания. Социальная ангедония находится в круговой каузальной связи с иными социальными дефицитами: ситуация неуспеха в межличностных отношениях, обусловленная дефицитами социального познания, препятствует построению больными удовлетворяющих их отношений и приводит к переживанию неудовольствия (социальной ангедонии), что, в свою очередь, ведет к отказу от общения, и лишает возможности получения больными нового опыта, совершенствования своих социальных навыков, и вновь ведет к неуспеху.

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о повышении уровня социальной ангедонии и показателя по проективному тесту враждебности у больных. Последний тест, основанный на проективной процедуре и относительно свободный от искажений, позволяет определить вклад в показатель враждебности таких параметров, как видение других людей как «склонных возвышаться за счет принижения окружающих» (фактор 1), как приписывание другим «презрения к слабости» (фактор 2) и как «холодных и равнодушных» (фактор 3). Полученные на выборке больных результаты очевидно свидетельствуют о наличии у больных приписываний

Таблица 1
Усредненные показатели эмоционального состояния больных шизофренией исследованной группы

Испытуемые	Показатель по Шкале депрессии	Показатель по Шкале тревоги
Больные	28,63 ± 11,8**	19 ± 11,66**
Здоровые	3,23 ± 1,85	5,97 ± 8,16

Примечание: ** – степень достоверности различий по U-критерию Манна – Уитни $p < 0,01$.

Таблица 2
Показатели социальной ангедонии и враждебности больных шизофренией

Испытуемые	Данные «Проективного теста враждебности»			Показатель шкалы «Социальная ангедония»
	1 фактор	2 фактор	3 фактор	
Больные	45,75* ± 19,62	56,78** ± 17,71	57,83* ± 14,63	23,75 ± 8**
Здоровые	27,27 ± 11,83	47,77 ± 10,52	41,43 ± 11,2	4,87 ± 1,98

Примечание: ** – степень достоверности различий по U-критерию Манна – Уитни $p < 0,01$; * – степень достоверности различий по U-критерию Манна – Уитни $p < 0,05$.

всех трех типов характеристик, что предопределяет значительные искажения в мотивации межличностного взаимодействия – с фактически неизбежным отказом от него.

В рамках нашей работы был проведен анализ импрессивного компонента эмоционального интеллекта – по данным трех тестов, направленных на оценку способности распознавать эмоции другого человека. В таблице 3 представлены результаты свидетельствуют о резком снижении способности больных определять эмоциональное состояние партнера по общению. Это касается как способности распознавать чувства других по мимике, так и по парамимическим проявлениям. Повсеместно отмечались затруднения, отказы от ответов, использование описательных формулировок и неэмоциональных суждений. Аналогичные данные получены по «Тесту глаз».

Экспрессивный компонент эмоционального интеллекта оценивался на основе методики, измеряющей запрет на выражение чувств, поскольку очевидно, что чем более отчетливо выражен запрет, тем менее вероятным будет как спонтанное, непосредственное, так и произвольное выражение эмоций. Данные по тесту ЗВЧ (табл. 4) демонстрируют выраженный, в части случаев почти предельный запрет на выражение базовых эмоций, особенно гнева, страха и печали, а также общий запрет на выражение чувств.

Запрет на выражение чувств ведет к отчуждению больными генициальных, внутренних переживаний, отрицание их порождает дискомфорт, растерянность из-за невозможности точного осознания собственного состояния, а в тяжелых случаях – симптомы деперсонализации. Также запрет на выражение чувств не дает возможности справляться с ними, перерабатывать и отреагировать эмоции, что приводит к эффекту кумуляции (особенно негативных переживаний, запрет на выражение которых выше). Полагаем, что это ухудшает эмоциональное состояние больных, стабилизирует и хронифицирует нарушения эмоциональной сферы.

Анализ корреляционных связей между измеряемыми параметрами (ранговая корреляция Спирмена) показал многочисленные значимые связи между показателями. Для обобщения данных проведен факторный анализ, позволивший выделить четыре основных по нагрузке фактора.

Группа параметров, объединенных влиянием **первого фактора**, включает в себя показатели распознавания всех видов эмоций, оказавшихся тесно связанными между собой, что логично, поскольку они отражают одну способность – к перцепции социальных эмоциональных стимулов. Интересно, что в данный фактор с отрицательным знаком и максимальным значением вошел параметр социальной ангедонии (-0,639). Этот факт доказывает, что точность распознавания эмоций других людей по мимическим и пантомимическим проявлениям снижается у больных шизофренией по мере повышения уровня социальной ангедонии; отсюда фактор определен как «Социальная ангедония как фактор нарушения эмоционального интеллекта». Полагаем, что роль социальной ангедонии как мотивационной составляющей нарушенной деятельности межличностного общения также нашла свое подтверждение. В фактор с отрицательным знаком вошли показатели клинического неблагополучия больных (шкалы общепсихопатологических (-0,52) и негативных (-0,48) симптомов) и депрессии (-0,469). В отношении содержательных связей перцептивных способностей больных и социальной ангедонии можно говорить о кольцевых закономерностях, где каждый компонент состояния усиливает и стабилизирует иные составляющие, хронифицируя патологические феномены (в данном случае социальная ангедония, депрессия препятствуют осуществлению деятельности и совершенствованию навыков социальной перцепции эмоционального состояния).

Второй фактор объединил практически все составляющие экспрессивного компонента эмоционального интеллекта, и запрет на выражение основных эмоций, включая общий запрет (0,727),

Таблица 3
Показатели импрессивного компонента эмоционального интеллекта у больных шизофренией

Испытуемые	«Распознавание эмоций»	«Поза и жест»	«Тест глаз»
Больные	7 ± 3,03**	4,85 ± 3,21**	10,7 ± 6**
Здоровые	14,7 ± 2	14,43 ± 1,7	24,6 ± 3,08

Примечание: ** – степень достоверности различий по U-критерию Манна – Уитни $p < 0,01$; * – степень достоверности различий по U-критерию Манна – Уитни $p < 0,05$.

Таблица 4
Показатели экспрессивного компонента эмоционального интеллекта больных шизофренией

Испытуемые	Запрет на выражение отдельных эмоций				Общий запрет
	печаль	радость	гнев	страх	
Больные	2,16** ± 0,65	1,9 ± 0,8	2,47** ± 0,59	2,27** ± 0,58	1,81* ± 0,68
Здоровые	1,8 ± 0,73	1,59 ± 0,72	1,72 ± 0,47	1,83 ± 0,5	1,75 ± 0,63

Примечание: ** – степень достоверности различий по U-критерию Манна – Уитни $p < 0,01$; * – степень достоверности различий по U-критерию Манна – Уитни $p < 0,05$.

оказались связаны значимыми корреляционными связями. Также в данную группу параметров вошли показатели депрессии (0,332) и тревоги (0,576), и группа параметров определена как «Нарушения экспрессивного компонента эмоционального интеллекта вследствие аффективных расстройств». Исходя из анализа составляющих, видно, что больные вследствие высокого уровня тревоги склонны воспринимать большинство ситуаций как угрожающие, что вновь ведет к повышенной настороженности и замкнутости в общении. Депрессивные переживания, во многом связанные с собственным болезненным состоянием, а также опытом прошлых неудач в межличностном взаимодействии, также способствуют повышению запрета на выражение разных видов эмоций, в частности, страха и гнева. Таким образом, тревожно-депрессивные состояния, способствующие нарушению экспрессивного компонента эмоционального интеллекта, и сами усугубляются по мере усиления запрета на выражение чувств, так как больные, боясь выразить через проявление чувств свое отношение к происходящему, теряют возможность отреагировать собственные эмоции, повлиять на поведение окружающих и изменить ситуацию.

Следует отметить, выделение первого фактора, объединившего практически все показатели распознавания эмоций, и второго фактора, влияющего на все показатели запрета на выражение чувств, подтверждает правомерность предложенной нами модели эмоционального интеллекта, включающей его импрессивный и экспрессивный компоненты.

Третий фактор обуславливает группу «Клинической симптоматики», состоящей из связанных между собой психопатологических симптомов разных групп, которые характеризуют общее клиническое неблагополучие больных исследуемой выборки. Клинические симптомы также связаны положительной корреляционной связью с распознаванием эмоции страдания (0,392), что вполне объяснимо восприятием больными своего состояния как болезненного, неприятного, и отрицательно связано с видением окружающих как «презирающих слабость» (один из показателей Теста враждебности (-0,453)). Полагаем, что больные, переживающие клиническое неблагополучие как собственную слабость и беспомощность, легче распознают страдания другого человека, и в меньшей степени боятся презрения других людей по отношению к себе. Можно предполагать возрастание готовности принимать помощь других людей по мере ухудшения клинического состояния, и болезнь может иметь некое коммуникативное значение для наших пациентов, становится определенным «мостиком» между ними и другими людьми. Положительное значение такой роли клинической симптоматики вызывает сомнения.

Значение третьего фактора состоит и в относительной независимости параметров эмоционального интеллекта от клинической картины основного заболевания, это указывает на необходимость организации помощи больным с опорой на обязательную психологическую, психотерапевтическую поддержку, которые не могут быть заменены психофармакотера-

пией, поскольку имеют различные по сути мишени воздействия.

Под влиянием **четвертого фактора** оказались отдельные параметры эмоционального интеллекта, характеризующие распознавание негативных эмоций – гнева (0,632), презрения (0,482), показатели социальной ангедонии (0,341), депрессии (0,51), два фактора теста враждебности («видение других людей как «доминантных и завистливых»» (0,449) и «видение других людей как «холодных и равнодушных»» (0,444)), а также суммарный показатель общих психопатологических симптомов (0,322). Поскольку все перечисленные показатели связаны положительной корреляцией, можно видеть, что улучшение распознавания негативных эмоций других лиц, безусловно не доставляющее больным удовольствия, обязательно будет сопровождаться нарастанием социальной ангедонии, видением окружающих как «холодных и равнодушных», «доминантных и завистливых». Также этому будут сопутствовать эксцелляция клинических симптомов, включая депрессию. Эти данные видятся нам интересными по двум причинам. Во-первых, это подтверждает большую роль связанного с межличностными отношениями стресса в ухудшении клинического состояния больных. Во-вторых, роль клинической симптоматики здесь может быть истолкована особым образом – как защитного маневра, призванного ухудшить восприятия социальной информации, травмирующей пациента. Обозначая группу показателей как «Клинические симптомы как защита от негативных переживаний», мы признаем полемический характер утверждения. Основные **выводы** исследования:

1. У больных шизофренией по сравнению со здоровыми испытуемыми наблюдаются значительные повышения показателей по шкалам тревоги, депрессии, враждебности и выраженные проявления социальной ангедонии. Данные показатели связаны между собой, отражают глобальный испытываемый больными эмоциональный дискомфорт, причастны к его хронификации, способствуют отказу больных от активного социального взаимодействия.

2. У больных параноидной шизофренией выявлены выраженные нарушения импрессивного компонента эмоционального интеллекта, представленные затруднениями в распознавании эмоций других людей по мимическим и пантомимическим проявлениям.

3. Для больных шизофренией характерны высокие показатели запрета на выражение эмоций отрицательного спектра, что свидетельствует о нарушении экспрессивного компонента эмоционального интеллекта.

4. Снижение показателей эмоционального интеллекта у больных параноидной шизофренией имеет связь с отдельными клиническими проявлениями болезни, в частности, с позитивными симптомами (подозрительность, враждебность), негативными симптомами (притупленный аффект, эмоциональная отгороженность, малоконтактность, пассивно-апатическая социальная отгороженность), общими психопатологическими проявлениями (тревога, вина, напряженность, депрессия).

5. Установленные нарушения эмоционального интеллекта и сопутствующая им социальная неуспешность больных требуют психологического сопровождения медикаментозного ведения больных, использования специализированных психокоррекционных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева И.Н. Об истории развития понятия «эмоциональный интеллект» // Вопросы психологии. – № 5. – М., 2008. – С. 14–19.
2. Плужников И.В. Эмоциональный интеллект при аффективных расстройствах : авт. дисс ... канд. психол. наук. – М., 2010 – 34 с.
3. Bar-On R. (2000). Emotional and social intelligence: Insights from the Emotional Quotient Inventory (EQ-i) // In R. Bar-On and J. D. A. Parker (Eds.) Handbook of emotional intelligence. – San Francisco: Jossey-Bass.
4. Corrigan P.W., Penn D.L. (Eds.). Social Cognition and Schizophrenia. – Washington: APA, 2001 – 332 p.
5. Goleman D. Emotional intelligence. – New York: Bantam Books, 1995.
6. Mayer J.D., Salovey P., Caruso D. Models of emotional intelligence // In R.J. Sternberg (Ed.), Handbook of intelligence. – Cambridge, UK: Cambridge University Press., 2000.
7. Meehl P.E. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia // American Psychologist. – 1962. – N 17. – P. 827–838.

8. Rado S. Psychoanalysis of behavior: The collected papers of Sandor Rado (Vol. 2). – New York: Grune and Stratton, 1962.

REFERENCES

1. Andreyeva I.N. History of the development of the notion “emotional intellect” // Voprosi psihologii. – N 5. – Moskva, 2008. – P. 14–19.
2. Pluzhnikov I.V. Emotional intellect at affective disorders : abstract of dissertation of candidate of psychological sciences. – Moskva, 2010. – 34 p.
3. Bar-On R. (2000). Emotional and social intelligence: Insights from the Emotional Quotient Inventory (EQ-i) // In R. Bar-On and J. D. A. Parker (Eds.) Handbook of emotional intelligence. – San Francisco: Jossey-Bass.
4. Corrigan P.W., Penn D.L. (Eds.). Social Cognition and Schizophrenia. – Washington: APA, 2001 – 332 p.
5. Goleman D. Emotional intelligence. – New York: Bantam Books, 1995.
6. Mayer J.D., Salovey P., Caruso D. Models of emotional intelligence // In R.J. Sternberg (Ed.), Handbook of intelligence. – Cambridge, UK: Cambridge University Press., 2000.
7. Meehl P.E. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia // American Psychologist. – 1962. – N 17. – P. 827–838.
8. Rado S. Psychoanalysis of behavior: The collected papers of Sandor Rado (Vol. 2). – New York: Grune and Stratton, 1962.

Сведения об авторах

Рычкова Ольга Валентиновна – канд. психол. наук, ведущий научный сотрудник отделения медико-социальной реабилитации, ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ (119002, Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3; тел.: 89161416282; e-mail: agibalovatv@mail.ru)

Соина Наталья Александровна – клинический психолог, ФКУ «Бюро медико-социальной экспертизы № 2» (г. Белгород)
Гуревич Геннадий Львович – канд. мед. наук, докторант отделения медико-социальной реабилитации, ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ (119002, Москва Малый Могильцевский пер., д. 3)

Information about the authors

Richkova Olga Valentinovna – candidate of psychological sciences, leading scientific researcher of the department of medical-social rehabilitation of National Scientific Center of Narcology, Ministry of Health of Russian Federation (119002, Moscow, Maliy Mogiltsevkiy lane, 3; tel.: 89161416282; e-mail: agibalovatv@mail.ru)

Soina Natalia Aleksandrovna – clinical psychologist, Bureau of Social-Medical Expertise N 2, Belgorod
Gurevich Gennadiy Lvovich – candidate of medical sciences, doctoral candidate of the department of medical-social rehabilitation of National Scientific Center of Narcology, Ministry of Health of Russian Federation (119002, Moscow, Maliy Mogiltsevkiy lane, 3)

Н.Н. Страмбовская

**АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У НОСИТЕЛЕЙ
ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА GPIA(C807T), GPIIIA (T1565C),
GPIβα(C434T), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A) ТРОМБОЦИТАРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

*ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Чита*

Исследованы частоты аллелей и генотипов для 5 полиморфизмов у здоровых наблюдаемых открытой Забайкальской популяции. При изучении агрегации тромбоцитов максимальные ее значения наблюдались у носителей трех и более мутантных аллелей ($p < 0,05$). Радиус агрегатов у этой же группы исследуемых был максимальным лишь при изучении спонтанной – $1,7 \pm 0,4$ опт. ед. ($p < 0,05$) и коллаген-индуцированной агрегации – $7,6 \pm 2,5$ опт. ед. ($p < 0,05$).

Ключевые слова: тромбоциты, рецепторы тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, полиморфизм генов, популяционная генетика

**PLATELET FUNCTIONS IN HEALTHY PERSONS WITH GENETIC POLYMORPHISMS
GPIA(C807T), GPIIIA(T1565C), GPIβα(C434T), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A)
PLATELET RECEPTIONS**

N.N. Strambovskaia

*State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Chita State Medical
Academy», the Ministry of Healthcare, Russian Federation, Chita*

Allele and genotype frequencies of 5 polymorphisms were studied in healthy population in Transbaikalian region. High percent of spontaneous and inductive aggregation were observed in subjects with three or more mutant allele ($p < 0,05$). These subjects developed maximum radius of aggregates only in spontaneous – $1,7 \pm 0,4$ opt.un. ($p < 0,05$) and collagen-induced aggregation – $7,6 \pm 2,5$ opt.un. ($p < 0,05$).

Key words: platelets, aggregate of platelet, platelet receptions, gene polymorphism, population genetics

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, в связи с успехами в понимании роли тромбоцитарных рецепторов в процессах тромбообразования, атеросклероза и ангиогенеза, все более пристальное внимание исследователей стали привлекать генетические формы полиморфизма тромбоцитарных протеинов в качестве причины повышенной склонности к артериальным тромбозам. Тем не менее, роль генетических полиморфизмов белков различных рецепторов при этом не одинаковая, а имеющиеся на сегодняшний день данные весьма противоречивы. Однако уже обнаружена некоторая взаимосвязь между теми или иными формами полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов и тромбозами [1–5, 7]. В соответствии с имеющимися представлениями тромбоциты циркулируют в крови в относительно неактивном состоянии и не взаимодействуют с интактным эндотелием, выстилающим кровеносные сосуды. Однако полиморфизм нуклеотида в регуляторном участке гена может нарушать стабильность протеина и модулировать уровень экспрессии рецептора на поверхности тромбоцита, изменяя его функцию даже в условиях нормы [1].

Цель работы: оценить частоту носительства генетического полиморфизма некоторых белков тромбоцитарных рецепторов (GPIaC807T; GPIIIaT1565C; GPIβαC434T; P2RY12 H1/H2; SELPG1087A) у здоровых резидентов Забайкальского края, проживающих в г. Чита; выявить функциональные изменения параме-

тров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов) в группе наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу наблюдения составили 198 неродственных резидентов открытой популяции Забайкальского края (129 женщин, 69 мужчин) в возрасте $28,5 \pm 14,1$ лет. Методом исследования послужила полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в агарозном геле, либо в режиме реального времени (амплификатор «МАХУГЕНЕ», Германия; «ДТ-96», Россия) на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови (ДНК-экспресс кровь, НПФ «Литех», Москва) с использованием комплекта реагентов «Генетика тромбофилии» (ООО «ДНК-Технология», Москва) и отдельных SNP-наборов, соответствующих заявленному полиморфизму (НПФ «Литех», Москва).

Первичный гемостаз (спонтанная и индуцированная агрегатометрия) изучался по турбидиметрическому методу Борна с помощью лазерного анализатора агрегации BIOLA (НПФ «Биола», Россия). В качестве индукторов агрегации использовались растворы АДФ разных концентраций, коллагена – 1 мг/мл, адреналина – 1,25 мкг/мл, ристомидина – 0,8 мг/мл (ООО «Технология стандарт», Барнаул).

Изучаемые показатели представлены в виде относительных величин, средних величин со стандартным отклонением ($M \pm \delta$). Для оценки соответствия

распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях использовался критерий χ^2 с поправкой Йетеса. Для сравнения средних величин применялся критерий Манна – Уитни (U-тест). Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.1 (StatSoft, USA).

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГОУ ВПО ЧГМА, протокол № 2 от 06.11.2009 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор генетического полиморфизма продиктован нам многочисленными работами по его фенотипическому проявлению в разных популяциях. В работах Е.Е. Гергесовой (2011) отражена частота полиморфизма интегринов (GpIIIa (Leu33-Pro), GpIa (C807-T)) в Забайкалье и влияние носительства последних на функцию тромбоцитов, однако с учетом появления новых данных на большем количестве наблюдений настоящий вопрос вновь был поднят для обсуждения.

В результате исследования обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением закону Харби – Вайнберга. В таблице 1 представлен анализ распределения аллелей (доли) и генотипов (%) изучаемых SNP-полиморфизмов в наблюдаемой популяции.

Комплекс GPIa/IIa играет основную роль при адгезии тромбоцитов к коллагену, а также участвует в активации и стабильной адгезии тромбоцитов к экспонированному субэндотелию сосудов. Помимо тромбоцитов $\alpha 2\beta 1$ интегриновый рецептор присутствует на фибробластах, активированных Т-лимфоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках [1, 7, 13]. Выявлено несколько полиморфных вариантов этого комплекса, обусловленных вариабельностью гена

GPIa. Нуклеотидная замена С на Т в позиции 807, не приводящая к замене аминокислоты, ассоциирована с повышением плотности рецептора на тромбоците и увеличением индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов. Аллель 807Т встречается у 35 % представителей кавказской расы, чуть реже – среди афроамериканцев и более характерен для коренного населения Америки. В нашем исследовании частота носительства 807Т-аллеля находится в пределах 0,37, с незначительным различием по половому признаку: у женщин – 0,29, у мужчин – 0,41 ($p > 0,05$) [1, 4]. В Забайкальской популяции выявлено следующее распределение генотипов: GpIa807CC – 44,8 %, GpIa807CT – 36,9 %, GpIa807TT – 18,3 %, что сопоставимо с данными в других российских субпопуляциях. Однако отмечено, что большая частота мутантного аллеля в гомозиготном варианте встречается среди мужчин, нежели среди женщин: 23,3 % против 15,5 % соответственно ($p > 0,05$ %) (табл. 1).

Гетеродимер GPIIb/IIIa является наиболее многочисленным поверхностным рецептором тромбоцитов, который активируется в результате передачи сигнала от рецепторов адгезии GPVI и GpIb/IX/V, рецепторов, связанных с G-белком (например, рецепторы тромбина PAR-1 и PAR-4), и рецепторов АДФ (P2Y1и P2Y12). В процессе Ca^{2+} -зависимой активации комплекс претерпевает ряд конформационных изменений, которые обеспечивают возможность связывания тромбоцита с фибриногеном [1, 4, 5, 8]. Гены, кодирующие GPIIb/IIIa, локализованы на длинном плече хромосомы 17. К настоящему времени описан ряд мутаций, приводящих к полиморфизму гетеродимера GPIIb/IIIa [7, 15]. Наибольший интерес представляет только точковая мутация, приводящая к замене лейцина на пролин в 33-м положении белка GPIIa. Данная замена приводит к конформационному изменению N-терминальной дисульфидной петли GPIIa, относящейся к сайту связывания фибриногена. Замещение лейцина пролином обусловлено заменой Т на С в экзоне 2 гена GPIIa в положении 1565. Аллель

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов у резидентов Забайкальской популяции в гендерном аспекте (n = 198)

Полиморфизм	Аллель	Частота аллеля, p			Генотип	Частота генотипа, %		
		в группе	жен	муж		в группе	жен	муж
GpIa (ITGA2) Phe224Phe	–807C	0,63	0,71	0,59	–807CC	44,8	48,1	40,6
	–807T	0,37	0,29	0,41	–807CT	36,9	36,4	36,1
					–807TT	18,3	15,5	23,3
GpIIIa (ITGB3) Leu33Pro	–1565T	0,82	0,81	0,82	–1565TT	73,6	72,9	74,1
	–1565C	0,18	0,19	0,18	–1565TC	16,4	17,0	15,9
					–1565CC	10,0	10,1	10,0
GpIβα (GpIβ-IX-V) Trp145Met	–434C	0,89	0,89	0,89	–434CC	78,1	79,0	78,3
	–434T	0,11	0,11	0,11	–434CT	21,4	20,2	21,7
					–434TT	0,5	0,8	0
P2RY12	H1	0,85	0,84	0,86	H1/H1	74,1	72,9	75,4
	H2	0,15	0,16	0,14	H1/H2	21,9	22,5	21,7
					H2/H2	4,0	4,6	2,9
SELP Thr715Pro	–1087G	0,89	0,89	0,87	–1087GG	79,6	81,4	75,4
	–1087A	0,11	0,11	0,13	–1087GA	17,9	15,5	23,2
					–1087AA	2,5	3,1	1,4

Примечание: χ^2 -тест, статистически значимых различий между гендерными группами не выявлено, $p > 0,05$; жирным шрифтом помечена вариабельность носительства в группах.

Leu33 является более распространенным в европейской популяции, тогда как аллель Pro33 встречается с частотой 10–15 %, также как и в кавказской популяции [15]. В африканской группе частота встречаемости данного аллеля снижается до 5–8 % и, наконец, он практически отсутствует в азиатской популяции [1]. У резидентов Забайкальского края выявлено следующее распределение генотипов: GpIIIa1565TT – 73,6 %, GpIIIa1565TC – 15,9 %, GpIIIa1565CC – 10 % с частотой 1565C-аллеля 0,18, межполовых различий в носительстве данного полиморфизма не выявлено.

Комплекс GPIb/IX/V является основным тромбоцитарным рецептором для фактора Виллебранда и тромбина, а его плотность составляет около 25 тысяч молекул на тромбоцит. Данный рецептор обеспечивает прикрепление тромбоцитов к субэндотелию за счет взаимодействия фактора Виллебранда с N-концевым доменом (1-282) GPIb α [2, 14]. К настоящему времени описаны полиморфные варианты гена в двух локусах, имеющие разные аминокислотные последовательности в «тяжелой» цепи комплекса (GPIb α). Замена С на Т в положении 3550 гена GPIb α приводит к замене треонина на метионин в позиции 145 (Thr145Met) [14]. Следует заметить, что диморфизм треонин/метионин обуславливает и антигенные различия тромбоцитов по системе HPA-2a/2b. Замена Thr145Met приводит к конформационным изменениям в области, примыкающей к месту связывания фактора фон Виллебранда с GPIb α , хотя *in vitro* до настоящего времени каких-либо изменений в связывании лиганда с рецептором не было обнаружено. Аллель Met145 встречается приблизительно у 10 % всего белого населения, у 14 % японцев и 18 % афроамериканцев [1, 15]. В популяции Забайкальского края Met145 или GpIb α 434T зарегистрирован в 11 % случаев с распределением генотипов полиморфизма: GpIb α 434CC – 78,1 %, GpIb α 434CT – 21,4 %, GpIb α 434TT – 0,5 %, причем мутантные гомозиготы в нашем исследовании встречались лишь среди женщин, однако носительство минорного аллеля было равнозначным в обоих половых группах.

Большую роль в регуляции агрегации играют тромбоцитарные рецепторы АДФ – P2Y₁ и P2Y₁₂. Последний спарен с Gi-рецептором и при активации под действием АДФ ингибирует аденилатциклазу и обеспечивает снижение уровня цАМФ. Это приводит к экспрессии GPIIb/IIIa на поверхности тромбоцитов и активации агрегации. P. Fontana и соавторы (2003) выявили в гене P2Y₁₂ 4 мутации: 3 аминокислотные замены С139Т, Т744С, G52Т и одну вставку ins801А. Все 4 варианта полиморфизма наследуются сцепленно и обуславливают формирование двух гаплотипов Н1 (С139, Т744, G52 и отсутствие вставки) и Н2-гаплотип (139Т, 744С, 52Т, ins801А). Частота гаплотипов Н1 и Н2 в популяции составляет 0,86/0,14. Гаплотип Н2 ассоциируется с гиперактивностью тромбоцитов и снижением внутриклеточной концентрации цАМФ [15]. В исследуемой нами популяции доли аллелей не отличались от общепопуляционных 0,85/0,15, а распределение генотипов: было следующим P2RY12 Н1/Н1 – 74,1 %, P2RY12 Н1/Н2 – 21,9 %, P2RY12 Н2/Н2 – 4 %. Как оказалось, носительство мутантного

гомозиготного гаплотипа чаще встречалось у женщин, чем у мужчин: 4,6 и 2,9 соответственно ($p > 0,05$).

P-селектин тромбоцитов важная адгезивная молекула, необходимая для взаимодействия с несущими PSGL-1 иммунными клетками, так как опосредует адгезию пластинок к моноцитам, нейтрофилам и лимфоцитам, приводя к формированию тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов. Повышенная экспрессия P-селектина отмечается в атеросклеротических бляшках, и это позволяет предполагать роль P-селектина в развитии атеросклероза и коронарных заболеваний сердца. В гене P-селектина идентифицировано 13 полиморфизмов: пять в 5'-фланкирующей области гена и восемь в экзонах, четыре из которых определяют замену аминокислот (ser290asn, asn562asp, leu599val, thr715pro, T741T (A/G)). Полиморфизм P-селектина (ser290asn), как и полиморфизм E-селектина (ser128arg; G98T) ассоциированы с увеличенным риском преждевременных коронарных заболеваний сердца. Группа французских исследователей (Herrmann S.M. et al., 1998) полагают, что полиморфный вариант Pro715 P-селектина играет защитную роль от возникновения инфаркта миокарда [5, 6, 11, 12]. К сожалению, материалы частотного распределения аллелей в популяциях мира в литературе нам не встретились, но в нашей популяции доля SELP1087A составила 0,11, а распределение генотипов было следующее: SELP1087GG – 79,6 %, SELP1087GA – 17,9 %, SELP1087AA – 2,5 %. Отмечалось некоторое преобладание носительства мутантного генотипа среди женщин, нежели чем среди мужчин: 3,1 % и 1,4 % соответственно ($p > 0,05$).

В результате анализа ассоциации полиморфизма нами отмечено мультигенное носительство минорных аллелей 3-х и более изучаемых полиморфизмов у 25 исследуемых, в гомо- и гетерозиготном состоянии. Наиболее часто встречались ассоциации ($n = 13$) GpIa807T||GpIIIa1565C||SELP1087A аллелей.

При оценке агрегационной способности тромбоцитов во всей популяции наблюдаемых максимальная агрегация тромбоцитов наблюдалась на индукцию малыми дозами АДФ с формированием наиболее крупных агрегатов, однако процент агрегированных тромбоцитов был максимален при внесении коллагена и ристомицина, что, вероятно, вызвано максимально быстрой экспрессией многочисленных GpIa807T и GpIIIa1565C рецепторов (табл. 2). Минимальная скорость индуцированной агрегации зафиксирована при внесении слабых агонистов: адреналина и минимально возможных доз АДФ, что связано с косвенной активацией молекул адгезии через, например, адренорецепторы.

Для оценки влияния носительства мутантных аллелей на агрегацию тромбоцитов все исследуемые согласно генотипу были распределены в 4 группы:

- 1) пациенты – носители «дикого» аллеля изучаемых полиморфизмов в гомозиготном состоянии, $n = 34$
- 2) носители ITGA2(Phe224Phe) в гомо- и гетерозиготном состоянии, $n = 31$
- 3) носители ITGB3(Leu33Pro) в гомо- и гетерозиготном состоянии, $n = 11$

Таблица 2
Спонтанная и индуцированная агрегационная активность тромбоцитов периферической крови у резидентов Забайкальского края, n = 192 (M ± δ)

	Агрегация					
	спонтанная	АДФ 2,5 мг/мл	АДФ 1,25 мг/мл	адреналин	коллаген	ристомин
Степень, ОЕ	1,32 ± 0,7	7,7 ± 2,9	6,88 ± 2,8	6,4 ± 2,3	6,6 ± 3,3	6,4 ± 2,4
Степень, %	2,4 ± 2,2	60,1 ± 17,2	26,2 ± 15,4	65,9 ± 25,8	74,2 ± 32,1	73,1 ± 38,7
Скорость, ОЕ	0,3 ± 0,15	21,6 ± 10,9	16,2 ± 10,4	7,3 ± 3,3	13,9 ± 8,6	13,1 ± 4,4
Скорость, %	1,92 ± 0,63	64,6 ± 20,3	40,6 ± 17,4	53,9 ± 25,3	95 ± 33,9	73,5 ± 29,4

Таблица 3
Спонтанная и индуцированная агрегационная активность тромбоцитов периферической крови у носителей генетического полиморфизма GPIA(C807T), GPIIIA (T1565C), GPIβα(C434T), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A), n = 192 (M ± δ)

Группа		Спонтанная	АДФ 2,5 мг/мл	АДФ1,25 мг/мл	Адреналин	Коллаген	Ристомин
1	ОЕ	1,19 ± 0,33	8,3 ± 2,8	6,6 ± 3,1	6,1 ± 2,1	5,6 ± 2,6	6,7 ± 2,4
	%	1,2 ± 0,7	55,4 ± 23,9	38,3 ± 16,2	64,7 ± 26,8	61,3 ± 23,9	57,5 ± 26,9
2	ОЕ	1,29 ± 0,5	8,6 ± 3,0	6,4 ± 3,2	6,9 ± 2,4	6,4 ± 3,3	6,5 ± 2,4
	%	1,6 ± 0,74	63,7 ± 28,9*	44 ± 16,0	75,2 ± 34,1	75,1 ± 20,9	60,1 ± 24,7
3	ОЕ	1,3 ± 0,23	6,2 ± 2,4	7,6 ± 2,4	6,1 ± 1,9	6,6 ± 2,5	6,1 ± 2,2
	%	2,2 ± 1,1	57,1 ± 21,1	45,1 ± 18,2	65,8 ± 28,2 ¹	84,9 ± 38,9*	65,9 ± 18,6
4	ОЕ	1,7 ± 0,4*	7,6 ± 3,5	6,9 ± 3,4	6,5 ± 3,0	7,6 ± 2,5*	6,7 ± 2,7
	%	1,82 ± 0,9*	75,8 ± 15,2*	38,9 ± 22,1	83,0 ± 38,5*	112,1 ± 51,0*	117,2 ± 52,7*

Примечание: u-тест, * – статистическая значимость различий по сравнению с первой группой наблюдения, p < 0,05; u-тест, ¹ – статистическая значимость различий по сравнению с четвертой группой наблюдения, p < 0,05.

4) носители трех мутаций в гомо- и гетерозиготном состоянии, n = 25

Группы, включающие носителей минорного аллеля GpIβα(Trp145Met), P2RY12(H1/H2), SELP(G1087A) выделены не были в силу малого количества наблюдений.

Спонтанная агрегация тромбоцитов (табл. 3) была минимальна в первой группе наблюдения – 1,19 ± 0,33 опт. ед., максимальные значения радиуса агрегатов наблюдались у резидентов с мультигенным наследованием полиморфизма – 1,7 ± 0,4 опт. ед. (p < 0,05), что безусловно связано с генетически зависимой экспрессией мембранных рецепторов пластинки и субактивацией тромбоцита даже без присутствия предикторов этого процесса (напряжение сдвига, обнаженный субэндотелий и т.д.). Однако максимальный процент агрегированных тромбоцитов (2,2 ± 1,1) все же отмечался у носителей GpIIIA1565C-аллеля, кодирующего конформационно измененную субъединицу обильно присутствующего на мембране GPIIb/IIIa рецептора. Также известно, что спонтанная агрегация осуществляется главным образом при участии фибриногена, вступающего во взаимодействие с GPIIb/IIIa рецептором, благодаря чему между отдельными кровяными пластинками образуются мосты. При анализе индуцированной агрегации в процентном отношении предсказуемо максимальное ее выражение при внесении всех используемых индукторов наблюдалось у носителей трех и более минорных аллелей. Однако радиус агрегатов

у этой же группы наблюдаемых максимальным был при внесении раствора коллагена – 7,6 ± 2,5 опт. ед. и ристоминина – 6,7 ± 2,7 опт. ед. При индукции АДФ и адреналином наибольший радиус агрегатов был получен у носителей полиморфизма ITGB3(33Pro). Усиление агрегации в данном случае может быть связано с тем, что активация α-адренорецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы и индуцированию доступности фибриногеновых мест связи в GPIIb/IIIa с последующей агрегацией [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования обнаружен весь изучаемый генетический полиморфизм с распределением аллелей и генотипов согласно закону Харди-Вайнберга для открытой популяции с некоторыми гендерными особенностями в носительстве, но равноценными общепопуляционным показателями. Изучение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов у здоровых резидентов-носителей различного генетического полиморфизма при отсутствии проагрегантных условий показало сравнительное изменение функции кровяных пластинок в зависимости от наличия или отсутствия генетического дефекта, что прогностически может иметь большое значение в условиях провокации (атеросклероз, изменение артериального давления и скорости тока крови и т.д.). Полученные результаты генотипирования по основным протромбогенным мутациям/полиморфизму в будущем помогут избе-

жать или снизить риск тромботического эпизода, а также помочь при необходимости подбора терапии с учетом фармакогенетической резистентности или чувствительности к препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Е.Н., Филипенко М.Л., Сергеевичев Д.С. Мембранные рецепторы: функции и полиморфизм // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 553–564.
2. Гайфуллина Р.Ф., Катина М.Н., Ризванова Ф.Ф., Кравцова О.А. и др. Роль генетического полиморфизма в патогенезе цереброваскулярных заболеваний // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 663–677.
3. Гергесова Е.Е. Генетический полиморфизм GpIIIa (Leu33-Pro), GpIa (C807-T) и функции тромбоцитов у лиц с разными группами крови АВО в норме и при гриппе А(Н1N1)2009: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2011. – 24 с.
4. Капустин С.И., Салтыкова Н.Б., Кобилянская В.А., Дрижун Ю.С. Особенности генетического полиморфизма компонентов системы гемостаза при различных клинических проявлениях венозного тромбоза // Вестник гематологии. – 2009. – Т. V, № 1. – С. 16–24.
5. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: «Экспресс-издательство», 2010. – 827 с.
6. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови – 4-е изд., доп. и перераб. – Чита: Типография газеты «Ваша реклама», 2004. – 336 с.
7. Сироткина О.В. Молекулярно-генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам: автореф. дис. ... докт. биол. наук. – СПб., 2011. – 48 с.
8. Шестаков А.М. Комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов-кандидатов гипертонической болезни в популяции русских жителей центрального Черноземья: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 20 с.
9. Cadroy Y., Sakariassen K.S., Charlet J.P. et al. Role of 4 platelet membrane glycoprotein polymorphisms on experimental arterial thrombus formation in men // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 3159–3161.
10. Carter A.M., Cato A.J., Bamford J.M., Grant P.J. Association of the platelet glycoprotein Ibis HPA-3 polymorphism with survival after ischemic stroke // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 2606–2611.
11. Herrmann S.M., Ricard S., Nicaud V., Mallet C. et al. The P-selectin gene is highly polymorphic: reduced frequency of the Pro715 allele carriers in patients with myocardial infarction // Hum. Mol. Genet. – 1998. – Vol. 7. – P. 1277–1284.
12. Kelly A. SELP and SELPLG Genetic Variation Is Associated with Cell Surface Measures of SELP and SELPLG: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) // Carotid MRI Study Clin Chem. – 2009 June. – Vol. 55(6). – P. 1076–1082. doi:10.1373/clinchem.2008.119487.

13. Kunicki T.J., Orzechowski R., Annis D., Honda Y. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets // Blood. – 1993. – Vol. 82. – P. 2693–2703.

14. Ruggeri Z.M., Zimmerman T.S. et al. Von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib complex // Methods Enzymol. – 1992. – Vol. 215. – P. 263–275.

15. Информационная система по медицински-значимым полиморфизмам генома человека. – Режим доступа: <http://www.genepassport.ru>. – загл. с экрана (6 сентября 2013).

REFERENCES

1. Voronina E.N., Filipenko M.L., Sergeevichev D.S., Pikalov I.P. Platelet membrane glycoprotein receptors: function and polymorphism // Russian Journal of Genetics: Applied Research. – 2006. – Vol. 10, N 3. – P. 553–564.
2. Gayfullina R.F., Katina M.N., Rizvanova F.F., Kravtsova O.A. et al. Role of genetic polymorphism in the pathogenesis of cerebrovascular disease // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. – 2012. – Vol. 93, N 4. – P. 663–677.
3. Gergesova E.E. Genetic polymorphisms GpIIIa (Leu33-Pro), GpIa (C807-T) and function platelets of the ABO histo-blood group system in healthy and in influence A(H1N1)2009: abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Chita, 2011. – 24 p.
4. Kapustin S.I., Saltykova N.B., Kobilyanskaya V.A., Drizhun Yu.S. Hemostatic genes polymorphisms in patients with distinct clinical manifestations of venous thromboembolism // Vestnik gematologii. – 2009. – Vol. V, N 1. – P. 16–24.
5. Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms regulation of hemostasis in healthy and pathology. – Chita: Express-izdatelstvo, 2010. – 827 p.
6. Kuznik B.I. Physiology and pathology of blood system – 4th ed., supplemented and revised. – Chita: Vasha reklama, 2004. – 336 p.
7. Sirotkina O.V. Molecular-genetic mechanisms of platelets activation and sensitivity for antiaggregation drugs: abstract of dissertation of candidate of biological sciences. – Saint-Petersburg, 2011. – 48 p.
8. Shestakov A.M. A comprehensive molecular genetic analysis of polymorphisms of candidate genes responsible for essential hypertension in Russian inhabitants of Central Chernozem region of Russia: abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Moskva, 2010. – 20 p.
9. Cadroy Y., Sakariassen K.S., Charlet J.P. et al. Role of 4 platelet membrane glycoprotein polymorphisms on experimental arterial thrombus formation in men // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 3159–3161.
10. Carter A.M., Cato A.J., Bamford J.M., Grant P.J. Association of the platelet glycoprotein Ibis HPA-3 polymorphism with survival after ischemic stroke // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 2606–2611.
11. Herrmann S.M., Ricard S., Nicaud V., Mallet C. et al. The P-selectin gene is highly polymorphic: reduced frequency of the Pro715 allele carriers in patients with myocardial infarction // Hum. Mol. Genet. – 1998. – Vol. 7. – P. 1277–1284.

12. Kelly A. SELP and SELPLG Genetic Variation Is Associated with Cell Surface Measures of SELP and SELPLG: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) // Carotid MRI Study Clin Chem. – 2009 June. – Vol. 55 (6). – P. 1076–1082. doi:10.1373/clinchem.2008.119487.

13. Kunicki T.J., Orchekowski R., Annis D., Honda Y. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets // Blood. – 1993. – Vol. 82. – P. 2693–2703.

14. Ruggeri Z.M., Zimmerman T.S. et al. Von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib complex // Methods Enzymol. – 1992. – Vol. 215. – P. 263–275.

15. Information system on the medically important human genome polymorphisms to be. – Access mode: <http://www.genepassport.ru>. – The title screen (6 September 2013) (in Russian).

Сведения об авторах

Страмбовская Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия МЗ РФ (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, тел. 79148440158, e-mail: strambovskaia@yandex.ru)

Information about the authors

Strambovskaia Natalia Nikolaevna – candidate of medical sciences, assistant lecturer of the department of normal physiology of Chita State Medical Academy (Chita, Gorkogo str., 39a, 672090; tel. 79148440158, e-mail: strambovskaia@yandex.ru)

А.С. Таюрская

ЧАСТОТА ПРЕЭКЛАМПСИИ И РАННИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИЗАДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава РФ, г. Иркутск

Преэклампсия – одна из наиболее распространенных акушерских патологий, влияющих на уровень материнских и перинатальных потерь.

Преэклампсия проявляется состоянием полиорганной дизадаптации организма при беременности и зависит от климатогеографических условий, обусловленных перепадом температур и атмосферного давления.

Целью исследования было выявление частоты преэклампсии в условиях Крайнего Севера и определение наиболее чувствительных маркеров преэклампсии невыраженной степени.

Частота преэклампсий в северных районах Иркутской области выше, чем в ее южном регионе. Частота тяжелых форм преэклампсии в этих регионах не отличалась.

Наиболее чувствительными маркерами состояния дизадаптации беременных в виде легкой формы преэклампсии являются показатели концентрации диенов и кортизола.

Ключевые слова: преэклампсия, частота, Крайний Север, маркеры: диены, кортизол

PREECLAMPSIA FREQUENCY AND EARLY SPECIAL METABOLIC MARKERS OF DYSADAPTATION OF PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA IN THE FAR NORTH

A.S. Tayurskaya

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

Preeclampsia is one of the most common obstetric pathologies affecting the level of maternal and perinatal loss. It is manifested through polyorganic dysadaptation state at pregnancy, and depends on the climatic conditions predetermined by fluctuations of temperature and atmospheric pressure.

The objective of the work was to identify the frequency of severe preeclampsia in the Far North and the determination of the most sensitive markers of the state of preeclampsia of ulterior degree.

Incidence rate of preeclampsia in the Northern areas of Irkutsk region is higher than in its Southern parts. The frequency of severe preeclampsia in these regions did not differ.

The most sensitive markers of the state of maladjustment pregnant as a mild form of preeclampsia are the concentration ratios dienes and cortisol.

Key words: preeclampsia, the frequency, the Far North, markers: dienes, cortisol

Преэклампсия остается одной из частых и грозных осложнений беременности и родов, в течение многих лет являясь одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [6, 7].

На ее долю приходится до 25 % случаев материнской смертности. При преэклампсии частота преждевременных родов достигает 20–30 %, перинатальная заболеваемость – 560 %, а перинатальная смертность в 3–4 раза превышает популяционную, достигая 12 % [1, 3].

Отмечена зависимость частоты преэклампсии от климатических условий, что можно объяснить дизадаптацией организма при беременности в условиях «перенапряжения» гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы беременной женщины. Регионы Сибири и Дальнего Востока по частоте преэклампсии опережают среднероссийский показатель примерно в 1,5 раза [2]. Среди причин материнской смертности в Сибирском регионе преэклампсия занимает второе место (15,3 %) [4].

Учитывая полиорганный характер дисфункциональных изменений в организме беременной при

преэклампсии, с разной степенью их проявлений по системам, в зависимости от преобладающего неблагоприятного фактора, возникает необходимость выявления приоритетного нарушения метаболизма и его лабораторных показателей именно в климатически неблагоприятных условиях.

Особое значение имеет раннее определение метаболических нарушений или дисфункционального состояния системы адаптации на начальных этапах развития болезни, когда еще не исключена возможность приостановить ее прогрессирование и пролонгировать беременность с подготовкой плода к родоразрешению.

Лидирующая роль преэклампсии в структуре причин материнских и перинатальных потерь, рост частоты и тяжелых форм данной патологии при отсутствии эффективной профилактики и коррекции определяют актуальность данной проблемы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту распространения преэклампсии в условиях Крайнего Севера на примере Усть-Кутского района Иркутской области по сравнению с аналогич-

ными показателями в г. Иркутске, расположенном на юге региона и выявить наиболее чувствительные зоны нарушения метаболических процессов при преэклампсии невыраженной степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен статистический анализ частоты распространения и особенностей структуры преэклампсий в Усть-Кутском районе за период 2006–2010 гг. по данным МУЗ «Усть-Кутской ЦРБ» и Филиала № 3 – Осетровская больница ФГУ «СОМЦ ФМБА России» и данным городского Перинатального центра г. Иркутска. Также исследованы 2 группы беременных женщин в сроки 34–39 недель беременности. Первая группа – 78 женщин, у которых беременность осложнилась преэклампсией легкой степени тяжести. Вторая группа – 90 человек с физиологически протекающей беременностью. Оценка степени тяжести гестоза осуществлялась по разработанной нами методике [5]. До начала лечения, с информированного согласия, в обеих группах женщин проводилось определение концентрации нитритов для оценки антигипертензивной системы адаптации, малонового диальдегида (МДА) и конъюгированных белков – диенов, указывающих на интенсивность перекисного окисления. Оценка гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) осуществлялась посредством определения уровня кортизола, функции трофобласта через выявление концентрации b-микроглобулина в сыворотке крови беременных.

Математическая обработка и анализ полученных результатов проведены методом вариационной статистики. Для количественных показателей определяли среднее значение (M), ошибку среднего (m), среднее квадратичное отклонение (δ), медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75 %). Достоверность различий биохимических показателей в исследуемых группах оценивалась по t -критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Город Усть-Кут расположен в центральной части Иркутской области в верхнем течении реки Лены у места впадения в нее реки Куты. Город расположен на территории Лено-Ангарского плато. Рельеф местности сильно расчлененный. Абсолютные высоты местности достигают 700–800 м над уровнем моря. Территория города приравнена к районам Крайнего Севера. Климат резко континентальный. Средняя температура января -25 °С, июля $+17$ °С. Минимальная температура -58 °С, максимальная $+42$ °С. Годовое количество осадков – 350 мм.

За исследуемый период в Усть-Кутском районе наблюдаются относительно высокие показатели частоты преэклампсии, осложнившей течение беременности. Среднесуточные колебания температуры в Усть-Кутском районе достигают 10–15 градусов, а минимального и максимального атмосферного давления – 20–30 мм, что, несомненно, приводит к перенапряжению адаптационных механизмов организма в условиях развивающейся беременности и их срыву (в виде преэклампсии).

Число беременных, состоявших под наблюдением женской консультации и закончивших беременность родами в отчетном году, в Усть-Кутском районе составило в 2006 г. – 592, в 2007 г. – 735, в 2008 г. – 836, в 2009 г. – 810, в 2010 г. – 768.

За изучаемый период отмечается увеличение абсолютного числа родов с 2006 по 2008 гг. и динамическое снижение этого показателя в 2009, 2010 гг. Так, число всех родов в Усть-Кутском районе составило в 2006 г. – 709, в 2007 г. – 824, в 2008 г. – 915, в 2009 г. – 865, в 2010 г. – 798.

Частота преэклампсии, осложнившей беременность, составила в 2006 г. – 17,6 %, в 2007 г. – 18 %, в 2008 г. – 20 %, в 2009 г. – 14,9 %, в 2010 г. – 23 %; в среднем – $18,7 \pm 1,2$ %. В то же время в г. Иркутске, расположенном на юге области, эти показатели были соответственно равны: 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 3,2 %, составляя в среднем $2,8 \pm 0,2$ %, что почти на порядок ниже, чем в северном районе области.

Частота тяжелых форм преэклампсии и эклампсии в Усть-Кутском районе, осложнивших беременность, составила в 2006 г. – 4,7 %, в 2007 г. – 5,4 %, в 2008 г. – 5,3 %, в 2009 г. – 2,7 %, в 2010 г. – 2,2 %; в среднем – 4,1 %.

Частота тяжелых форм преэклампсии в структуре всех преэклампсий, осложнивших беременность, составила в 2006 г. – 26,9 %, в 2007 г. – 30,1 %, в 2008 г. – 26,3 %, в 2009 г. – 18,2 %, в 2010 г. – 9,6 %; в среднем – $22,2 \pm 1,8$ % и превышала средние популяционные показатели (6–7 %) по стране приблизительно в 4 раза. В г. Иркутске эта частота была соответственно равна 25,8 %, 13,4 %, 18 %, 26 %, 21,8 % и в среднем была равна $21 \pm 1,7$ %.

Таким образом, частота тяжелых форм преэклампсии в общей структуре этой патологии в Усть-Кутском районе достоверно не отличалась ($p > 0,05$) от аналогичного показателя в г. Иркутске, что можно объяснить только адекватностью лечебных мероприятий и своевременностью родоразрешения женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией.

При определении особенностей изменения метаболических процессов у женщин с преэклампсией и наиболее чувствительных ее маркеров отмечено, что специфичным показателем состояния ранней дизадаптации организма оказалась концентрация диенов в сыворотке крови беременных, указывающих на снижение антиоксидантной активности организма при преэклампсии легкой степени тяжести. Этот показатель в 97,7 % наблюдений превышал референтные значения, а его средний уровень был в 2,5 раза выше, чем при физиологическом течении беременности, составляя в среднем $3,7 \pm 0,4$ нмоль/л.

Высокая степень специфичности для преэклампсии невыраженной степени выявлена и у кортизола, показатель которого указывал на раннее напряжение адаптации беременных при преэклампсии легкой степени тяжести. Среднее значение кортизола превышало референтные значения характерные для группы женщин с физиологическим течением беременности в 1,7 раза, составляя в среднем $916,2 \pm 32,1$ нмоль/л.

Средние значения других исследуемых биохимических маркеров преэклампсии соответство-

вали референтным значениям, характерным для группы женщин с физиологическим течением беременности, от которых они достоверно не отличались ($p \geq 0,05$). Так, средние значения этих показателей были равны: нитриты – $3,3 \pm 0,2$ ммоль/л (1 группа), $2,8 \pm 0,1$ ммоль/л (2 группа); МДА – $3,3 \pm 0,3$ мкмоль/л и $2,9 \pm 0,2$ мкмоль/л соответственно; b-микроглобулин – $1,7 \pm 0,07$ ммоль/л (1 группа) и $1,8 \pm 0,05$ ммоль/л (2 группа).

Таким образом, в условиях Крайнего Севера наиболее ранним проявлением дизадаптации беременных с преэклампсией невыраженной степени является нарушение перекисного окисления липидов, манифестируемое увеличением концентрации диенов, а также напряжением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с достоверным увеличением уровня кортизола по сравнению с аналогичными показателями у женщин с физиологическим течением беременности.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ за период 2006-2010г.г. в Усть-Кутском районе выявил более высокую частоту преэклампсий по сравнению с частотой преэклампсий в южных районах Иркутской области (г. Иркутск), что можно объяснить особенностями климатических условий.

Частота тяжелых форм преэклампсий в структуре этого осложнения беременности в Уст-Кутском районе достоверно не отличалась от аналогичного показателя в г. Иркутске, расположенном на юге области.

Преэклампсии в регионах Крайнего Севера мало изучены, поэтому требуют более углубленного исследования особенностей их течения в условиях Крайнего Севера и необходимости разработки комплекса эффективных мероприятий по профилактике дизадаптационного состояния беременных в виде преэклампсии.

Для выявления ранних форм проявления преэклампсии в Северных регионах наиболее целесообразно определять в сыворотке крови показатели уровня диенов и кортизола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
2. Бандеева Э.Б., Филиппов О.С. Эпидемиология гестоза в Красноярском крае и Республике Бурятия

в сравнительном аспекте // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – № 7. – С. 198–199.

3. Венцовский Б.М., Запорожан В.Н., Сенчук А.Я., Скачко Б.Г. Гестозы: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 312 с.

4. Гусева Е.В., Филиппов О.С. Региональные особенности материнской смертности в Российской Федерации // III Региональный научный форум «Мать и дитя»: Тезисы докл. – Саратов, 2009. – С. 81–82.

5. Крамарский В.А., Чулуун Байярсайхан Поэтапная оценка степени тяжести гестоза: метод. рекомендации. – Улан-Удэ: Белиг, 1998. – 14 с.

6. Ушакова Г.А., Рец Ю.В. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать – плацента – плод при гестозе различной степени тяжести // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 11–16.

7. Цахилова С.Г., Торчинов А.М., Сарахова Д.Х., Джонбоева Г.Н. Актуальность преэклампсии (гестоза) в современном акушерстве. Проблемы и решения (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 87–91.

REFERENCES

1. Aylamazyan E.K., Mozgovaya E.V. Gestosis: theory and practice. – Moskva: MEDpress-inform, 2008. – 272 p.
2. Bandeyeva E.B., Filippov O.S. Epidemiology of gestosis in Krasnoyarskiy region and Republic of Buryatia in comparative aspect // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN. – 2005. – N 7. – P. 198–199.
3. Ventskovskiy B.M., Zaporozhan V.N., Senchuk A.Ya., Skachko B.G. Gestoses: Guide for physicians. – Moskva: Medicinskoye informacionnoye agentstvo, 2005. – 312 p.
4. Guseva E.V., Filippov O.S. Regional peculiarities of maternal mortality in Russian Federation // III Regionalniy nauchniy forum "Mat i ditya": Tezisi dokladov. – Saratov, 2009. – P. 81–82.
5. Kramarskiy V.A. Chuluun Bayarsaykhan Stage-by-stage evaluation of gestosis severity: guidelines. – Ulan-Ude; Belig, 1998. – 14 p.
6. Ushakova G.A., Rets Yu.V. Regulatory and adaptation processes in the system "mother – placenta – fetus" at gestosis of various severity // Akusherstvo i ginekologia. – 2008. – N 4. – P. 11–16.
7. Tsakhilova S.G., Torchinova A.M., Sarakhova D.Kh., Dzhonboyeva G.N. Preeclampsia as an urgent issue of present-day obstetrics. Problems and solutions (literature review) // Problemi reproductsii, – 2010. – N 3. – P. 87–91.

Сведения об авторах

Таюрская Анна Сергеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (г. Усть-Кут, переулок Комсомольский, 1а – 36; e-mail: kramarskye@mail.ru)

Information about the authors:

Tayurskaya Anna Sergeyevna – postgraduate student of the department of obstetrics and gynecology of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (Ust-Kut, Komsomolskiy lane, 1a – 36; e-mail: kramarskye@mail.ru)

УДК 616-076 616 981 452 (574)

А.А. Абдирасилова

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЦР ТЕСТ-СИСТЕМ
ПРИ ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ЧУМЫ
КАЗАХСТАНА**

**Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им М. Айкимбаева (КНЦКЗИ) МЗ РК,
Алматы**

Целью данного исследования является определение эффективности сконструированных униплекс-, дуплекс- и мультиплекс-вариантов ПЦР тест-системы для эпизоотологического обследования природных очагов чумы, определение специфичности и чувствительности ПЦР наборов для выявления возбудителя чумы с атипичными признаками, для исследования переносчиков чумного микроба в природных очагах чумы. Исследование проводили на модели штаммов возбудителя чумы и близкородственных микробов, групповых суспензии блох и клещей.

Подбор праймеров для детекции гена *caf1*, *pla* и *yopE* осуществлялся с помощью программного обеспечения Primer 3 и комплекса онлайн-программ BLAST® (Basic Local Alignment Search Tool. Синтез праймеров осуществлялся традиционным фосфоамидитным методом на автоматическом синтезаторе ДНК/РНК Н6 (K&A, Германия). Очистка полученных растворов праймеров проводилась методом гель-фильтрации на колонках Centri•Pure N10 (emp Biotech GmbH, Германия). Экстракция геномной ДНК *Y.pestis*, *Y.pseudotuberculosis* и *Y.enterocolitica* осуществлялась с помощью набора QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Германия). Тестирование специфичности праймеров и тест-систем проводилось методом стандартной ПЦР. Анализ результатов амплификации осуществлялся стандартным методом горизонтального электрофореза в агарозном геле. В работе использовали штаммы *Y.pestis* из коллекции музея живых культур (МЖК) КНЦКЗИ, суспензии блох и клещей, собранных в Среднеазиатском пустынном очаге чумы.

Впервые в Казахстане сконструированы для производственного изготовления ПЦР тест-системы для детекции чумного микроба в полевых и лабораторных условиях. ПЦР тест-системы на основе праймеров к генам чумного микроба *yopE*, *caf1* и *pla* позволили выявить циркуляцию F1 (бесфракционных) штаммов чумного микроба. Исследование групповых суспензий блох и клещей, собранных в период эпизоотологического обследования природных очагов чумы, подтвердило специфичность, высокую чувствительность наборов.

Ключевые слова: чумной микроб, гены *caf1*, *pla*, *yopE*, блохи, эпизоотия

**DIAGNOSTIC CAPACITY OF PCR TEST SYSTEMS FOR EPIZOOTIC STUDY
OF THE PLAGUE NATURAL FOCI OF KAZAKHSTAN**

A.A. Abdirasilova

**M. Aikimbayev's Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Diseases, Ministry of Health,
the Republic of Kazakhstan, Almaty**

The aim of the research is to determine of the efficiency of developed uniplex, duplex, and multiplex variants of PCR test systems for the epizootic research of the plague natural foci. The research was carried out on the model of plague and its relative strains, and with the suspension of fleas and ticks.

Selection of the primers used for detection of the genes *caf1*, *pla* and *yopE* is carried out by the program software Primer 3 and the complex of online program BLAST® (Basic Local Alignment Search Tool. Synthesis of primers is carried out by the traditional phosphoramidite method on the automatic synthesizer DNA/RNA H6 (K&A, Germany). Purification of the received solutions of primers is carried out by the gel filtration method on Centri•Pure N10 columns (emp Biotech GmbH, Germany). Extraction of genomic DNA of *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* and *Y. enterocolitica* is done by QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Germany). Testing of specific primers and test system was carried out by the standard PCR. Analysis of amplification's results is conducted by standard method of horizontal agarose gel electrophoresis. In the research, *Y.pestis* strains from the Alive cultures museum of M. Aikimbayev's Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Diseases, and suspensions of ticks and fleas collected from the Central Asian Desert Plague Focus were used.

For the first time in Kazakhstan, for production, PCR test systems have been developed for detection of the plague microbe in the field and laboratory conditions. The PCR test systems developed on the base of specific primers to plague microbe's genes *yopE*, *caf1* and *pla* helped to detect the circulation of plague microbe without F1 (without fraction). Research of suspensions of fleas and ticks collected during the plague epizooty confirmed the specificity and high sensitivity of the developed test systems.

Key words: plague microbe, gene, *caf1*, *pla*, *yopE*, fleas, epizooty

АКТУАЛЬНОСТЬ

В Казахстане 40 % территории энзоотичны по чуме, что создает постоянную угрозу заражения человека. Своевременное выявление и идентификация возбудителя чумы позволяют предотвращать вспышки и эпидемии данного опасного заболевания. Одним из оптимальных методов экспресс-диагностики чумы является полимеразная цепная реакция (ПЦР), обладающая высокой чувствительностью и специфичностью. Применение готовых наборов – ПЦР тест-систем позволяет стандартизировать процедуру диагностики, снизить вероятность ошибки и сократить время получения результатов анализа.

Создание отечественных тест-систем для ПЦР-детекции чумного микроба позволит установить контроль над эпизоотическим процессом в природных очагах чумы, проводить экспресс-детекцию чумного микроба у человека и животных с подозрением на чуму, а также в объектах внешней среды [1, 2]. Анализ данных за 1990–2003 гг. свидетельствует о том, что заражение через укус инфицированных блох продолжает оставаться основным механизмом. Из 17 очагов чумы за анализируемый период возникновение 11 очагов связано с укусами зараженных чумой блох. Из 23 больных, зарегистрированных за этот период, 12 (52,17 %) человек заразились чумой через укус блох [3, 6]. Показана перспективность ПЦР-исследования блох в природных очагах чумы [4, 5].

Серьезным препятствием внедрения ПЦР-детекции чумного микроба в практику полевых и лабораторных исследований противочумных учреждений Казахстана является дефицит коммерческих наборов ПЦР тест-систем для обеспечения потребности противочумных учреждений РК, высокая стоимость зарубежных коммерческих тест-систем и сложность их регистрации на территории страны. Выходом из создавшейся ситуации является организация отечественного производства ПЦР тест-систем в Казахском научном центре карантинных и зоонозных инфекций им М. Айкимбаева, который является единственным в Центральной Азии и в Казахстане производителем препаратов для диагностики возбудителей особо опасных инфекций. Экспериментальные и лабораторные серии ПЦР наборов для детекции чумного микроба были разработаны в референс-лаборатории КНЦКЗИ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЙ

Целью данного исследования является определение эффективности сконструированных униплекс-, дуплекс- и мультиплекс-вариантов ПЦР тест-системы для эпизоотологического обследования природных очагов чумы, выявления штаммов возбудителя чумы с атипичными признаками, для исследования переносчиков чумы в природных очагах чумы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подбор праймеров для детекции гена *caf1*, *pla* и *yopE* осуществлялся с помощью программного обеспечения Primer 3 и комплекса онлайн-программ BLAST® (Basic Local Alignment Search Tool; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) на основе информации, представленной в базе данных NCBI (National Center for Biotechnology Information; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Синтез сконструированных праймеров осуществлялся традиционным фосфоамидитным методом на автоматическом синтезаторе ДНК/РНК Н6 (K&A, Германия). Очистка полученных растворов праймеров проводилась методом гель-фильтрации на колонках Centri•Pure N 10 (emp Biotech GmbH, Германия). Экстракция геномной ДНК *Y.pestis*, *Y.pseudotuberculosis* и *Y.enterocolitica* осуществлялась с помощью набора QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Германия). Тестирование специфичности праймеров и тест-систем проводилось методом стандартной ПЦР на амплификаторах разных моделей: Px2 (Thermo Scientific Hybaid, США) и Терцик Mastercycler pro (ДНК Технология, Россия). Состав сконструированных праймеров и размер полученных ампликонов приведены в таблице 1.

Реакционная смесь готовилась из отдельных компонентов: 0,5 мкл 10 мМ dNTP, 2,5 мкл 10хПЦР буфера (10 мМ KCl, 100 мМ TrisHCl, pH 9,0) и 0,5 единиц ДНК-полимеразы (Sigma, USA), к смеси добавляли 10 пмоль каждого праймера (табл. 1), 25 нг ДНК матрицы (полученной из разных штаммов бактерий вида *Y. pestis*) и деионизированную воду до конечного объема 25 мкл.

Анализ результатов амплификации осуществлялся стандартным методом горизонтального электрофореза в агарозном геле.

Оптимальная температура отжига для системы праймеров определялась эмпирически. Реакцию амплификации в формате мультиплекс (*yopE* + *caf1* + *pla*) проводили по программе, приведенной в таблице 2.

Таблица 1

Состав праймеров и размер ампликонов генов *yopE*, *caf1* и *pla* *Y. Pestis*

Ген	Праймер	Размер ампликона, п.н.
<i>yopE</i>	F: 5' - GGATCTAGCAGCGTAGGAGAAA - 3'	481
	R: 5' - AGAAGGGAATACCACAAACAGG - 3'	
<i>caf1</i>	F: 5' - GCTTACTCTTGGCGGCTATAAA - 3'	304
	R: 5' - TACGGTTACGGTTACAGCATCA - 3'	
<i>pla</i>	F: 5' - TATTCTGTCCGGGAGTGCTAAT - 3'	700
	R: 5' - ATAATAACGTGAGCCGGATGTC - 3'	

Программа амплификации участков генов *uorE*, *caf1* и *pla* *Y. pestis*

Этап	Температура, °С	Число циклов	Время
1	94	1	2 мин.
2	94	35	1 мин.
	55		1 мин.
	72		1 мин.
3	72	1	10 мин.
4	4	1	Хранение

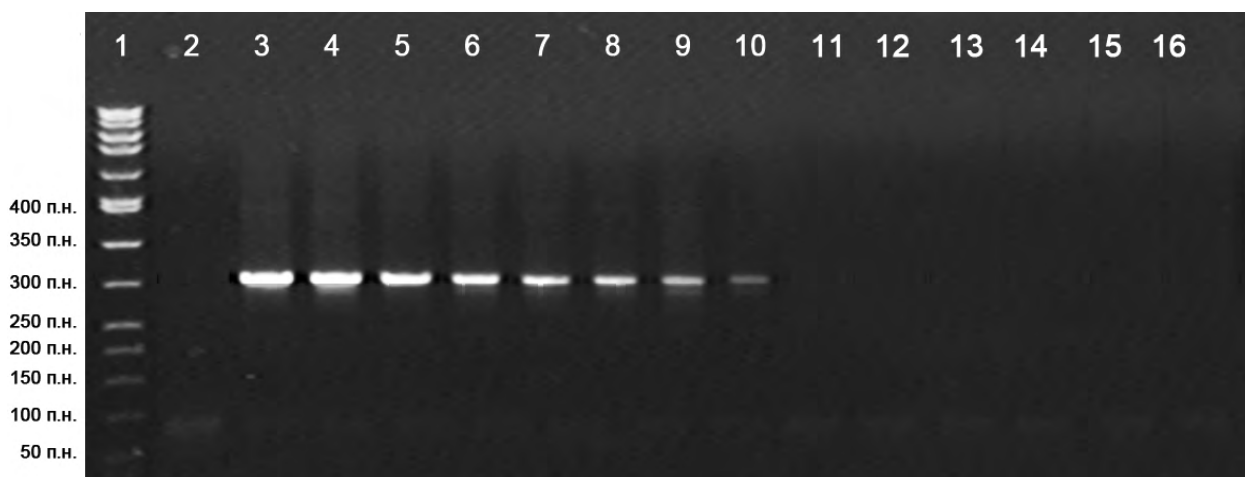


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации. 1 – маркер молекулярного веса; 2 – отрицательный контроль амплификации; 3–10 – образцы ДНК *Y. pestis* в разной концентрации (10^{10} , 10^9 , 10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 мк/мл); 11–16 – образцы ДНК *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *S. typhimurium*, *Shigella flexneri* и *Sh. sonnei*, соответственно.

В работе использован полевой материал, собранный на территории Прибалхашского автономного очага чумы (ЛЭРы «Баканасская древнедельтовая равнина» и «Равнина Акдала»). Суспензии блох и клещей были исследованы бактериологическим методом и ПЦР. 70 штаммов *Y. pestis* из коллекции музея живых культур (МЖК) КНЦКЗИ были исследованы тремя методами: бактериологическим, серологическим и ПЦР.

Серологические исследования проводили с использованием иммуноглобулинового эритроцитарного чумного диагностикума, произведенного в отделе медицинских иммунобиологических биологических препаратов КНЦКЗИ, в системе реакции РНГА-РТНГА. ПЦР проводили с набором реагентов для детекции генов *caf1*, *pla*, и *uorE* чумного микроба с анализом результатов амплификации стандартным методом электрофореза в агарозном геле. Праймеры использовали в униплекс, дуплекс и мультиплекс режиме.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПЦР тест-система, созданная в референс-лаборатории КНЦКЗИ, показала высокую чувствительность, выявляя присутствие гена *caf1* при концентрации чумного микроба в исследуемой пробе, равной 1×10^3 микробных клеток/мл. При этом не наблюдалось неспецифических реакций с ДНК других энтеробак-

терий: *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *S. Typhimurium*, *Shigella flexneri* и *Sh. sonnei* (рис. 1). Как видно на рисунке 1, целевой продукт размером 304 п.н. имеется только в образцах, представляющих ДНК *Y. pestis*. Аналогичные результаты были получены при изучении разных штаммов *Y. pestis*, что свидетельствует об эффективности и высокой специфичности разработанной ПЦР тест-системы. ПЦР тест-система для обнаружения гена *caf1* чумного микроба методом полимеразной цепной реакции успешно прошла тестирование в отделе биолого-технологического контроля КНЦКЗИ.

Использование *caf1*, *pla*, и *uorE* в формате дуплекс и мультиплекс не влияло на уровень чувствительности праймеров (рис. 2, 3). Присутствие генов *pla* и *uorE* выявляется при концентрациях микроба чумы, равной 1×10^4 и 1×10^3 микробных клеток/мл соответственно.

Бактериологическое исследование 18 групповых суспензий блох, добытых на территории Таукумского автономного очага (ЛЭР «Кромка песков»), показали отрицательный результат. В 4 пробах из этих 18 суспензий блох был получен положительный результат в ПЦР. На электрофореграмме 2 зарегистрировано наличие генов *caf1* и *pla*, детерминирующих видоспецифические признаки чумного микроба, синтез F1-капсульного антигена и активатор плазмидогена. (рис. 4).

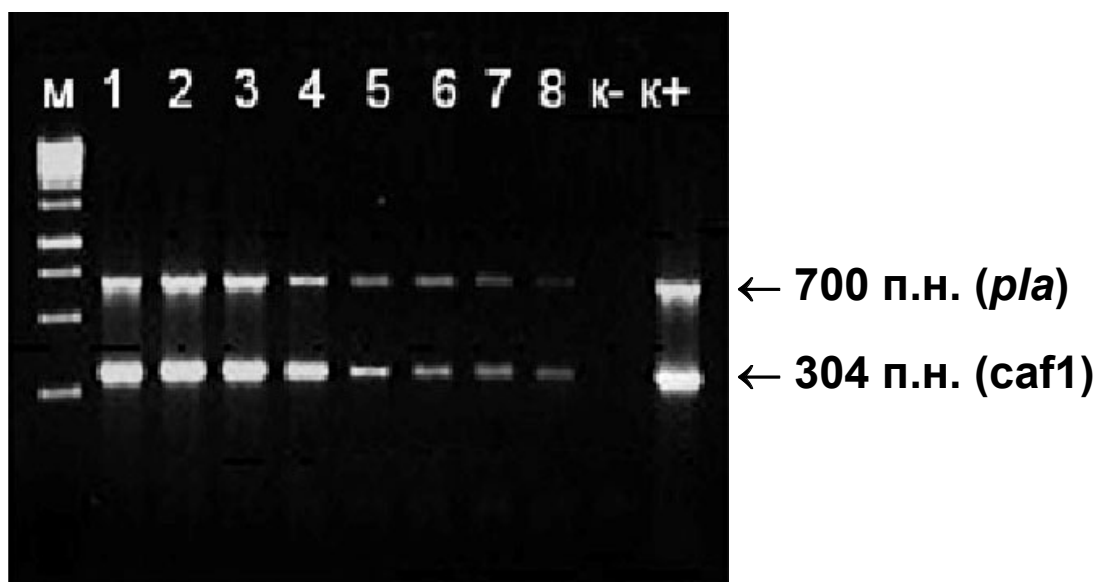


Рис. 2. Электрофореграмма продуктов амплификации (ПЦР в формате дуплекс). М – маркер молекулярного веса; 1–8 – образцы ДНК *Y. pestis* в разной концентрации (10^{10} , 10^9 , 10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 мк/мл); «К–» – отрицательный контроль амплификации (ДНК *Y. pseudotuberculosis*); «К+» – положительный контроль амплификации.

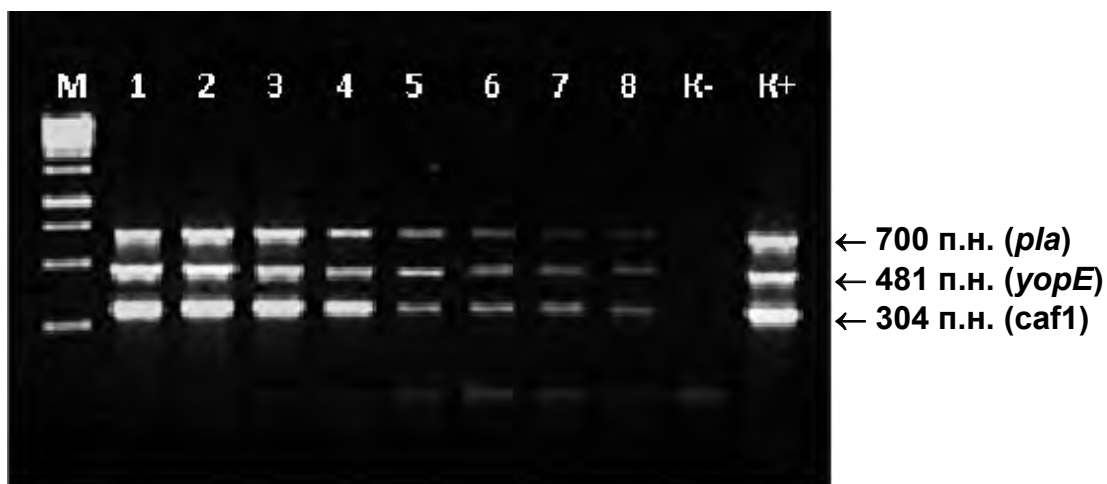


Рис. 3. Электрофореграмма продуктов амплификации (ПЦР в формате мультиплекс). М – маркер молекулярного веса; 1–8 – образцы ДНК *Y. pestis* в разной концентрации (10^9 , 10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 , 10^2 мк/мл); «К–» – отрицательный контроль амплификации (ДНК *Y. pseudotuberculosis*); «К+» – положительный контроль амплификации.

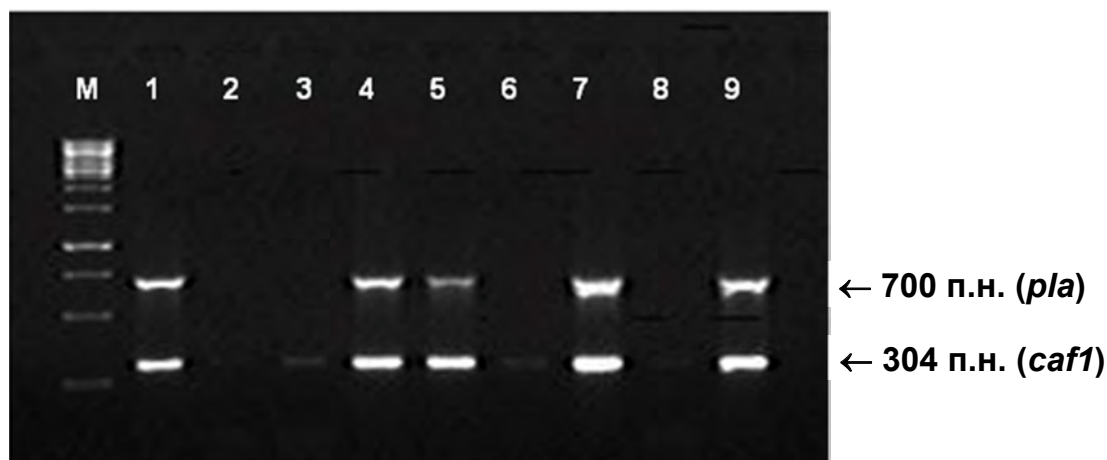


Рис. 4. Результаты исследования блох методом ПЦР с использованием экспериментальной тест-системы (КНЦКЗИ). М – маркер молекулярного веса; 1 – положительный контроль амплификации, 2 – отрицательный контроль амплификации; 3 – отрицательная проба, 4– групповые суспензии блох *Nosopsylla laeviceps* 83э, 5 – групповые суспензии блох *X.g. minax* 3э, 6 – отрицательная проба, 7 – групповые суспензии блох *X. skrjabini* 8э, 8 – отрицательная проба, 9 – групповые суспензии блох *X. skrjabini* 12э.

Динамика появления бесфракционных F1 вариантов чумного микроба анализирована по данным эпизоотологического обследования в 2002–2009 гг. трех ЛЭРов Прибалхашского автономного очага

чумы – Баканасской древнедельтовой равнины, равнины Акдала, Баканасской саксауловой рощи. Анализированы свойства 107 штаммов, изолированных от больших песчанок и 255 штаммов от блох и клещей.

Таблица 3

Динамика выявления бесфракционных штаммов чумного микроба

№	Год исследования	Большие песчанки		Эктопаразиты		Всего штаммов	F1	
		Всего штаммов	F1	Блохи	Клещи			
1	2002	весна	1	–	–	–	–	
		осень	1	–	41	5	46	–
2	2003	весна	–	–	5	1	6	–
		осень	12	–	35	4	39	–
3	2004	весна	–	–	–	–	–	–
		осень	–	–	13	–	13	–
4	2005	весна	6	–	2	–	2	–
		осень	5	1	31	4	35	2
5	2006	весна	4	4	3	–	3	3
		осень	10	10	12	1	13	12
6	2007	весна	15	5	12	–	12	5
		осень	10	3	43	1	44	25
7	2008	весна	3	3	–	–	–	–
		осень	23	16	26	2	28	14
8	2009	весна	2	–	3	–	3	2
		осень	15	13	6	5	11	10

Таблица 4

Результаты изучения F штаммов Прибалхашского автономного очага

№	Сектора первичных районов (ЛЭР)	Сектора	РНГА	Результаты ПЦР	
				Caf1	Pla
1.	Баканасская древнедельтовая равнина	7-К 1	отр.	+	+
2.	Баканасская древнедельтовая равнина	7-К 1	отр.	+	+
3.	Баканасская древнедельтовая равнина	7-К 1	отр.	+	+
4.	Баканасская древнедельтовая равнина	7-К 1	отр.	+	+
5.	Баканасская древнедельтовая равнина	8-Л-3	отр.	+	+
6.	Баканасская древнедельтовая равнина	8-Л-3	отр.	отр.	+
7.	Баканасская древнедельтовая равнина	8-Л-3	отр.	+	+
8.	Баканасская древнедельтовая равнина	8-Л-3	отр.	+	+
9.	Баканасская древнедельтовая равнина	8-К-3	отр.	+	+
10.	Баканасская древнедельтовая равнина	8-К-3	отр.	+	+
11.	Баканасская древнедельтовая равнина	8-К-3	отр.	отр.	+
12.	Баканасская древнедельтовая равнина	8-К-3	отр.	+	+
13.	Баканасская древнедельтовая равнина	8-К-3	отр.	+	+
14.	Баканасская древнедельтовая равнина	8-К-3	отр.	+	+
15.	Баканасская древнедельтовая равнин	8-К-3	отр.	+	+
16.	Равнина «Акдала»	10-М-1	отр.	отр.	+
17.	Равнина «Акдала»	10-М-1	отр.	+	+
18.	Равнина «Акдала»	10-М-1	отр.	+	+
19.	Равнина «Акдала»	10-М-1	отр.	+	+
20.	Равнина «Акдала»	11-Н-1	отр.	+	+
21.	Равнина «Акдала»	11-П-1	отр.	+	+
22.	Баканасская саксауловая роща	12-М-1	отр.	+	+
23.	Баканасская саксауловая роща	12-М-1	отр.	+	+
24.	Баканасская саксауловая роща	12-М-1	отр.	+	+
25.	Баканасская саксауловая роща	12-М-1	отр.	+	+
26.	Баканасская саксауловая роща	12-М-1	отр.	+	+
27.	Баканасская саксауловая роща	12-М-1	отр.	+	+
28.	Баканасская саксауловая роща	12-М-1	отр.	+	+

Полученные результаты свидетельствуют о наличии определенной закономерности в появлении F1⁻ вариантов. В 2002–2004 гг. на территории Баканасской древнедельтовой равнины, равнины Акдала и Баканасской саксауловой роши среди изолированных штаммов не было зарегистрировано бесфракционных штаммов. Первые F1-штаммы чумного микроба были изолированы в 2005 г., а в последующие годы включительно до 2009 г. бесфракционные штаммы составляли основную часть изолированных штаммов (табл. 3).

28 штаммов чумного микроба (2005) по данным серологического изучения считались лишенными капсульного антигена фракции 1. ПЦР-диагностика этих штаммов на наличие гена *caf1*, кодирующего синтез капсульного антигена F1, выявила у 25 штаммов наличие гена капсульного антигена (табл. 4, рис. 5).

Отрицательные серологические результаты связаны с низким содержанием антигена Ф1 в опытных штаммах.

Важность использования ПЦР дуплекс тест-системы при эпизоотологическом обследовании территории природных очагов чумы показали результаты исследования суспензии клещей, представленные на рисунке 4.

ПЦР-исследование штаммов чумного микроба, выделенных на территории Прибалхашского

автономного очага, дали ожидаемые результаты за исключением одного штамма (на рисунке 7 – дорожка № 1), который дал отрицательный результат на наличие гена пестициногенности (*pst*). Данный штамм требует дальнейшего изучения, тем более, что соответствующий ему бенд *caf1*, также отличается слабым свечением.

Возможности ПЦР на основе мультиплексного анализа для одновременного выявления нескольких специфических нуклеотидных последовательностей показаны на рисунке 8 – электрофореграмма продуктов амплификации штаммов чумного микроба с использованием ПЦР тест-системы для одновременного выявления родоспецифического гена *yopE* и двух видоспецифических генов *caf1*, *pla*. На дорожке № 9 отсутствуют бенды, соответствующие видовым генам *Y. pestis*. В ДНК штамма выявлена лишь нуклеотидная последовательность, специфичная для рода *Yersinia* (*yopE*).

При испытании мультиплекс *yopE*, *pla*, *caf1* – набора выявили 5 штаммов чумного микроба, выделенных в ходе эпизоотологического обследования очаговой территории в Кызылординской области, которые не имели гена *pla*, кодирующего активатор плазмидогена, одного из факторов патогенности *Y. pestis* (рис. 9).

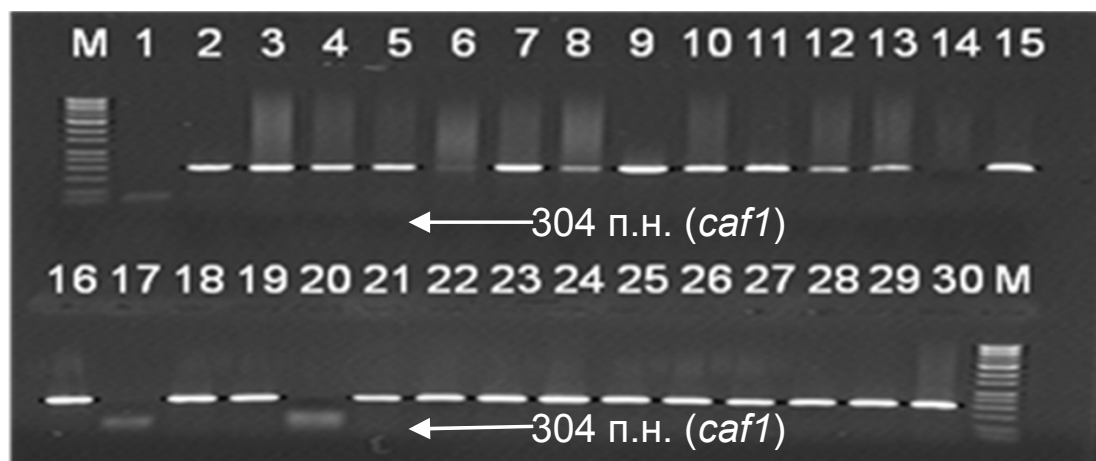


Рис. 5. Результаты исследования бесфракционных штаммов *Y. pestis* методом ПЦР с использованием экспериментальной тест-системы (КНЦКЗИ). М – маркер, 1 – отрицательный контроль, 2 – положительный контроль, 3–30 – штаммы *Y. pestis* F1, М – маркер.

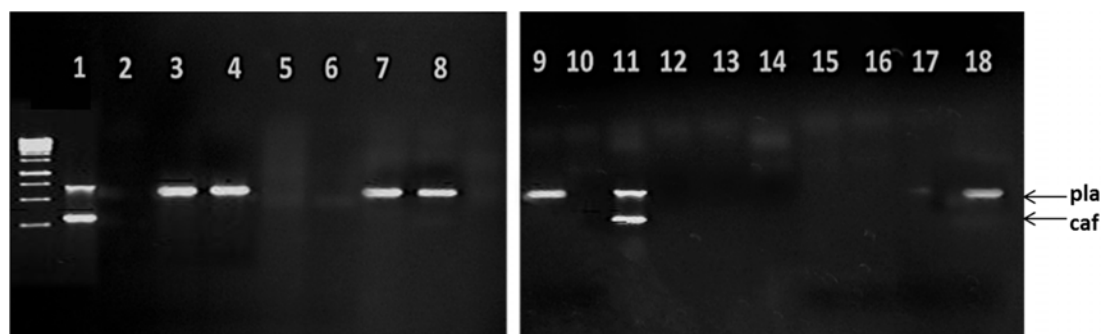


Рис. 6. Электрофореграмма продуктов амплификации суспензий клещей с использованием набора для ПЦР на основе мультиплексного анализа для выявления генов *caf1* и *pla* чумного микроба, собранных на территории Прибалхашского автономного очага чумы: 1 – положительный контроль, 2 – отрицательный контроль, 3–7 – суспензии клещей рода *Rhipicephalus*, 8 – суспензия клещей рода *Hyalomma*, 9–10 – суспензии клещей рода *Rhipicephalus*, 11 – суспензия клещей рода *Hyalomma*, 12–18 – суспензии клещей рода *Rhipicephalus*.

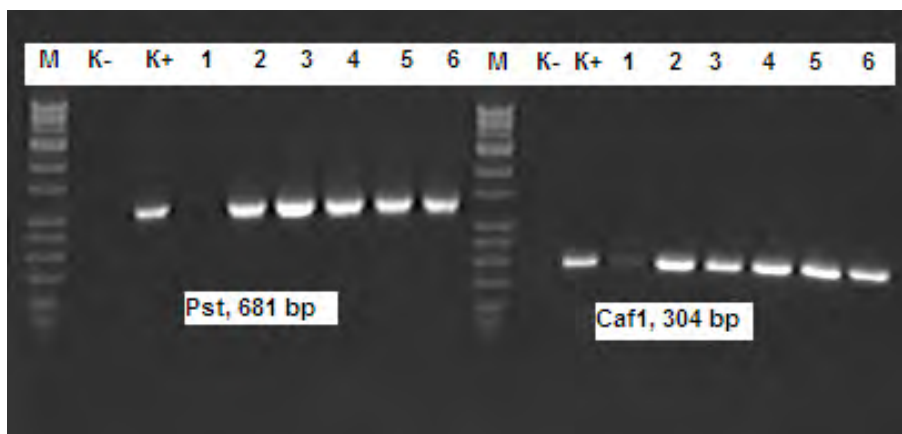


Рис. 7. Электрофореграмма продуктов амплификации суспензий штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на территории Прибалхашского природного автономного очага чумы, с использованием ПЦР тест-систем для выявления генов *pst* и *caf1* чумного микроба: М – маркер, «К-» – отрицательный контроль, «К+» – положительный контроль, 1–6 – штаммы чумного микроба.

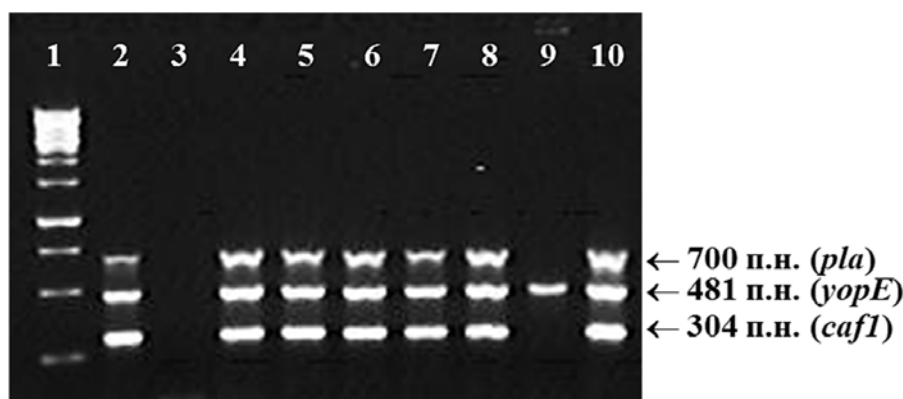


Рис. 8. Электрофореграмма продуктов амплификации суспензий штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на территории Прибалхашского природного автономного очага чумы, с использованием набора для ПЦР на основе мультиплексного анализа для выявления генов *caf1*, *pla* и *yopE* чумного микроба: 1 – маркер, 2 – положительный контроль, 3 – отрицательный контроль, 4–10 – штаммы чумного микроба.

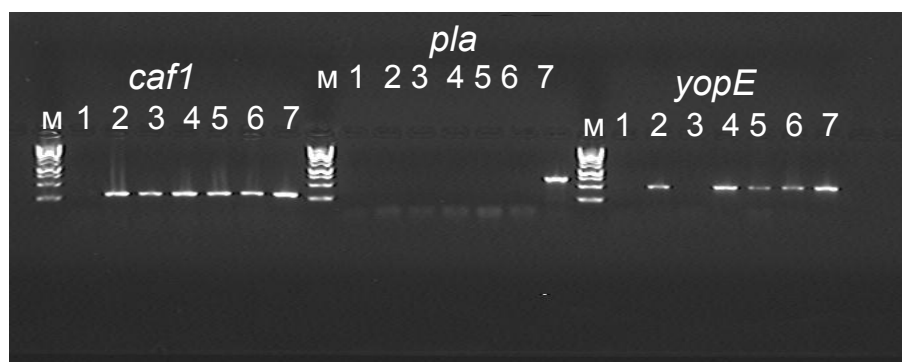


Рис. 9. Результаты исследования пяти штаммов *Y. pestis* (Кызылординская область) методом ПЦР с использованием экспериментальных праймеров *yopE*, *pla*, *caf1* (КНЦКЗИ). М – маркер, 1 – отрицательный контроль, 2–6 – штаммы *Y. pestis*, 7 – положительный контроль.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени активность эпизоотического процесса на большей части природных очагов чумы Казахстана выявляется бактериологическим и серологическим методами. ПЦР являются основой совершенствования мониторинга природных очагов чумы, изучения динамики и структуры эпизоотического процесса, так как является более чувствительным, стандартным и ускоренным методом детекции

чумного микроба, чем бактериологический, серологический и биологический методы. ПЦР тест-системы перспективны при изучении проблемных вопросов патогенеза, микробиологии, эпизоотологии, эпидемиологии чумного микроба и инфекционного процесса.

ПЦР тест-система, созданная в референс-лаборатории КНЦКЗИ, выявляла присутствие гена *caf1* при концентрации чумного микроба в исследуемой пробе, равной 1×10^3 микробных клеток/мл. При этом

не наблюдалось неспецифических реакций с ДНК близкородственных микроорганизмов.

Блохи грызунов являются наиболее анализируемым материалом при эпизоотологическом исследовании природных очагов чумы. В 2012 году 63 % штаммов возбудителя чумы было изолировано от переносчиков, что предполагает высокий риск заражения людей, так как происходит накопление эпидемического потенциала чумы на территориях, где зарегистрированы эпизоотии чумы. Показаны возможности ПЦР на основе мультиплексного анализа для одновременного выявления нескольких специфических нуклеотидных последовательностей. В ПЦР 18 групповых суспензий блох с отрицательным бактериологическим результатом зарегистрировано наличие генов *caf1* и *pla* для 4 проб.

Патогенные иерсинии могут утрачивать некоторые из плазмид. У чумного микроба «диагностические» гены расположены на плаزمиде, являющихся мобильными генетическими элементами. Рекомендуются использование ПЦР тест-системы для одновременного выявления родоспецифического гена *yopE* (pCad) и двух видоспецифических генов *caf1*, *pla* (pFra и pPla), что позволит повысить точность и специфичность идентификации чумного микроба. Широкий спектр изменчивости чумного микроба в процессе эпизоотии, возможность циркуляции F1⁻ вариантов чумного микроба в природных очагах чумы определяют необходимость применения ПЦР тест-систем с регистрацией генов, контролирующих более одного видоспецифического признака, локализованных на разных плаزمиде – pF1 и pCad.

ВЫВОДЫ

1. ПЦР тест-системы, сконструированные для производственного выпуска, обладают специфичностью и высокой чувствительностью при детекции чумного микроба.
2. ПЦР-диагностика эффективна при исследовании переносчиков чумы.
3. При эпизоотологическом обследовании рационально использовать ПЦР тест-системы для детекции генов, контролирующих видоспецифические признаки чумного микроба *caf1* и *pla*.
4. При испытании мультиплекс *yopE*, *pla*, *caf1*-набора выявлены бесфракционные штаммы чумного микроба, а также штаммы, не имеющие гена *pla*, кодирующего активатор плазминогена, одного из факторов патогенности *Y. Pestis*
5. Показаны возможности ПЦР на основе мультиплексного анализа для одновременного выявления родоспецифического гена *yopE* и двух видоспецифических генов *caf1*, *pla*.

Сведения об авторах

Абдирасилова А.А. – Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им М. Айкимбаева (КНЦКЗИ) МЗ РК (Республика Казахстан, Алматы, ул. Капал, 14; тел. +7727251-0293; e-mail: aabdirasilova@kscqzd.kz)

Information about the authors

Abdirasilova A.A. – M. Aikimbayev's Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Diseases of Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (Almaty, Kapal str., 14, the Republic of Kazakhstan; tel. +7727251-0293; e-mail: aabdirasilova@kscqzd.kz)

ЛИТЕРАТУРА

1. Айкимбаев А.М. Основы биологической безопасности. – Алматы, 2009. – С. 312.
2. Абдирасилова А.А. Конструирование тест-системы мультиплексной ПЦР для определения чумного микроба // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. Алматы. – 2012. – № 3 (53). – С. 25–29.
3. Бекенов Ж.Е. Современные представления о природных факторах эпидемического потенциала чумы // Вестник КазНМУ. – Алматы, 2009. – № 1. – С. 9–15.
4. Брюханов А.Ф., Грижебовский Г.М., Брюханова Г.Д. и др. Использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения чумного микроба в полевом материале – блохах *Citellophilus tesquorum* // Матер. научно-практ. конф., посв. 100-лет. образ. противочумн. службы России. – Саратов, 1997. – Т. 2. – С. 162–163.
5. Норкина О.В., Куличенко А.Н., Величко Л.Н. и др. Обнаружение возбудителя чумы в блохах с использованием полимеразной цепной реакции // Пробл. особо опасн. инф. – Саратов, 1994. – Вып. 4 (74). – С. 158–164.
6. Сагиев З.А., Айкимбаев А.М., Бекенов Е., Кальжан К. Некоторые особенности чумы в Казахстане на современном этапе // Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане. – Алматы, 2002. – Вып. 6. – С. 79–82.

REFERENCES

1. Ajkimbaev A.M. Basics of biological security. – Almaty, 2009. – S. 312.
2. Abdirasilova A.A. Construction of test-system of multiplex PCR for determination of pestilence microbe // Gigena, jepidemiologija i immunobiologija. Almaty. – 2012. – № 3 (53). – S. 25–29.
3. Bekenov Zh.E. Modern ideas about nature factors of epidemic potential of plague // Vestnik KazNMU. – Almaty, 2009. – № 1. – S. 9–15.
4. Brjuhanov A.F., Grizhebovskij G.M., Brjuhanova G.D. i dr. Use of PCR for detection of pestilence microbe in field material – *Citellophilus tesquorum* fleas // Mater. nauchno-prakt. konf., posv. 100-let. obraz. protivochumn. sluzhby Rossii. – Saratov, 1997. – Т. 2. – S. 162–163.
5. Norkina O.V., Kulichenko A.N., Velichko L.N. i dr. Detection of plague agents in fleas with use of PCR // Probl. osobo opasn. inf. – Saratov, 1994. – Vyp. 4 (74). – S. 158–164.
6. Sagiev Z.A., Ajkimbaev A.M., Bekenov E., Kal'zhan K. Some peculiarities of plague in Kazakhstan nowadays // Karantinnye i zoonoznye infekcii v Kazahstane. – Almaty, 2002. – Vyp. 6. – S. 79–82.

Е.Е. Аденинская, Ю.Ю. Горблянский, О.Г. Хоружая

К ВОПРОСУ О ЗНАЧИМОСТИ ПРЕСБИАКУЗИСА ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОТЕРЕ СЛУХА

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Проведен обзор международных и национальных стандартов и показано, что вычет пресбиакюзиса допустим только при желании работодателя для сопоставления аудиограмм, снятых в разные годы. Доказано, что развитие значительной степени профессиональной тугоухости в старших возрастных группах зависит от стажа работы в условиях шума.

Ключевые слова: шум, потеря слуха, терминология, критерии

ON THE IMPORTANCE OF PROFESSIONAL PRESBYCUSIS AT HEARING LOSS

E.E. Adeninskaya, Yu.Yu. Gorblyansky, O.G. Khoruzhaya

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

A review of international and national standards was realized and it was showed that the residue of presbycusis was valid only if the employer wants for comparison of the audiogram taken in different years. It was proved that the development of a significant degree of professional hearing loss in older age groups depended on the length of service in terms of noise.

Key words: noise, loss of hearing, terminology and criteria

По данным ВОЗ, в мире свыше 275 млн. чел. имели умеренное и глубокое нарушение слуха. Среди многих причин – интенсивный шум, а среди ущербов – потеря занятости, безработица. Национальный институт по охране труда и здоровья США (NIOSH) считает, что более 30 миллионов рабочих, контактирующих с опасными уровнями шума, имеют последствия его отравляющего действия. Эти уровни встречаются в строительстве, горнодобывающей промышленности, сельском хозяйстве, производстве на транспорте, связи, в армии и в других отраслях промышленности [10, 17]. По всей вероятности, снижения числа заболеваний в ближайшее время не произойдет, так как основные поражающие факторы не могут быть устранены в столь короткое время.

Профессиональная патология ЛОР-органов тесно связана с общей клинической оториноларингологией, так как относится к тем заболеваниям, которые в той или иной степени могли бы быть связаны с занятием в быту, общими заболеваниями работника и условиями труда. Важным этапом при решении клинико-экспертных вопросов, связи заболевания органа слуха с профессией, определения дальнейшей профессиональной пригодности является проведение оценки степени снижения слуха у работающих в условиях шума. Оценка профессиональной потери слуха должна проводиться с учетом требований охраны труда по безопасности на рабочем месте. Впервые предложена оценка аудиометрии для определения степени выраженности профессиональной потери слуха (ПС) в 1969 г. [7], которая позволяет выявить начальные, доклинические признаки тугоухости, и было введено понятие «признаки воздействия шума на орган слуха». В дальнейшем эти разработки по оценке степени ПС были утверждены ГОСТом 12.4.062-78. Данный стандарт соответствует требованиям ISO

Р-1999 в части принципов оценки потерь слуха от шума. Многие авторы неоднократно поднимали вопросы критериев оценки ПС и их классификации [1, 4–6], а также проводили сравнение их на больших базах данных [9, 15]. В связи с вступлением России в ВТО и планируемым присоединением к ОЭСР в стране взят курс на гармонизацию нормативов с международными стандартами. Недавно Минздрав России письмом от 06.11.2012 № 14-1/10/2-3508 утвердил и разослал для практического использования методические рекомендации «Диагностика, экспертиза трудоспособности и профилактика профессиональной сенсоневральной тугоухости» [3]. В них введен обязательный учет возрастных показателей порогов слуха (пресбиакюзис) при оценке результатов аудиометрического исследования. По данным авторов в настоящее время первичная диагностика профессиональной ПС в основном приходится на старшую возрастную группу (свыше 50–55 лет), в связи с чем факт вычитания из индивидуальной аудиограммы пациента среднестатистических поправок на пресбиакюзис, дискриминации по возрасту при дефиците и постарении рабочей силы является актуальным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести обзор международных и национальных стандартов для сопоставления подходов в отношении вопросов пресбиакюзиса. Определить зависимость формирования значительной степени тугоухости от возраста и стажа работы у работников «шумовых» профессий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основным объектом исследования в работе являются профессиональные больные-мужчины, с установленным диагнозом профессиональная

нейросенсорная тугоухость (ПНСТ) и работающие (либо работавшие ранее) в трех видах экономической деятельности: гражданской авиации (228 чел.), машиностроении (215 чел.) и угольной промышленности (294 чел.). Группы сопоставимы по возрасту и стажу работы в условиях воздействия шума. При обработке экспериментальных данных были использованы следующие статистические методы. Проверка нормальности распределения исследуемых показателей проводилась методами Шапиро – Уилка и Эппса – Палли. Результаты этих методов показали, что распределения исследуемых показателей нельзя считать нормальными, как в генеральных совокупностях, так и в сгруппированных по тертилям. Поэтому для оценки математического ожидания использовалась величина медианы. Для сравнения медиан показателей в разных группах пациентов был использован непараметрический метод проверки равенства медиан – U-критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Американская академия аудиологии (AAA) опубликовала декларацию [14], в которой отметила, что в США примерно 1/3 всех случаев ПС могут быть связаны с воздействием шума, а профессиональная ПС является наиболее частой причиной шумовых ПС. Важность проблемы в охране и медицине труда подчеркивается недавними данными о том, что сенсорные нарушения (особенно ПС) сопряжены с существенным повышением риска производственных травм [18]. Слуховое здоровье тесно переплетено со здоровым, безопасным рабочим местом [14]. Стандарт OSHA [16] в необязательном приложении F допускает внесение поправки на возраст при расчете изменений порогов (методика расчета и величины возрастных поправок для мужчин и женщин взята из отчета [8]). Ее допускается применять по усмотрению работодателя при определении наступил или нет стандартный сдвиг (STS-стандартное изменение порога слуха относительно базовой (исходной) аудиограммы в среднем 10 дБ и более на частотах 2, 3 и 4 кГц в любом ухе) для сопоставления аудиограмм, снятых с интервалом времени. AAA отмечает, что поправка на возраст может быть удобной и полезной для анализа риска по групповым данным. Но ее внесение в индивидуальные аудиограммы до проверки наличия сдвига порога слуха является контрпродуктивным для выявления временных изменений слуха, прежде чем они станут постоянными» [11]. Многие специалисты полагают, что если вмешательство при сдвиге порогов слуха задерживается до момента достижения скорректированной на возраст величины STS, то значительным изменениям слуха не будет уделено должного внимания при мониторинге слуха» [12]. Показатели STS должны служить предвестником существенных изменений слуха, поэтому AAA признает метод «15 дБ дважды» с последующим подтверждением аудиограммы через 30 дней как наилучший способ выявления существенных шумовых смещений порогов слуха [14].

Таким образом, AAA подчеркивает два важных аспекта:

– учет поправок на возраст удобен и полезен только для оценки группового риска, но внесение их в индивидуальные аудиограммы контрпродуктивно и может снизить эффективность мониторинга слуха;

– слуховое здоровье работника тесно связано со здоровым, безопасным рабочим местом, профилактикой травматизма, что предопределяет более жесткие критерии оценки сохранности слуха.

Американский колледж профпатологии и экопатологии (АСОЕМ) в Заявлении-руководстве «Профессиональная потеря слуха, вызванная шумом» 2012 г. поддерживает основные положения Американской академии аудиологии (AAA) и Американской академии отоларингологии и Фонда хирургии головы и шеи (ААО ± HNS). Кроме того, Закон США о недискриминации по генетической информации налагает ряд ограничений по использованию данных анамнеза. Внесение в аудиограмму поправки на возраст – метод ее возрастной стандартизации, позволяющий сравнивать ПС между группами работников. Поскольку у одних лиц возрастная ПС больше, а у других меньше табличного значения, то внесение поправок на пресбиакузис в индивидуальные периодические аудиограммы может понизить фактические ПС. Поэтому врач-профпатолог должен обращать особое внимание на шумовую компоненту, которую можно предупредить [13].

Для выявления зависимости развития значительной степени тугоухости от стажа и возраста мы провели обследование 737 работников трех отраслей производства.

На формирование профессиональной ПС помимо комплекса гигиенических факторов влияют стаж и возраст работника, которые безусловно, связаны корреляционной зависимостью высокой силы: коэффициент корреляции в гражданской авиации составляет 0,77, в машиностроении и угольной промышленности – 0,76 и 0,66 соответственно ($p < 0,001$). Для того, чтобы элиминировать влияние возраста, стажевые группы были сформированы таким образом, чтобы в группу с высоким стажем попадали те работники, у которых стаж больше, чем его среднестатистическая величина для работников данного возраста в данной отрасли. Таким образом, в каждой отрасли, для каждого возраста был создан свой порог высокого стажа для формирования ПНСТ, что позволило получить статистически значимые зависимости формирования более выраженных степеней ПНСТ от стажа (табл. 1).

В гражданской авиации картина несколько иная за счет того, что члены летных экипажей выбывают из-под влияния шума уже при формировании умеренной степени ПНСТ, т.е. значительная степень ПНСТ в процессе трудовой деятельности, как правило, сформироваться не успевает.

На рисунке 1 выявленные зависимости продемонстрированы наглядно: в выделенных областях графиков в машиностроении и угольной промышленности наблюдается явный рост доли лиц со значительной и выраженной степенью ПНСТ с увеличением стажа работы в одной и той же возрастной группе.

Таблица 1

Зависимость формирования значительной и выраженной степени ПНСТ от стажа

Возрастная группа, лет	Стаж в группе по отношению к среднему стажу	Число лиц в группе	Средний возраст, лет	Средний стаж в группе с ПНСТ значительной и выраженной степени	Значимость различий по стажу, $p <$	Число лиц со значительной и выраженной степенью ПНСТ		Статистическая значимость $p <$ (χ^2)
						абс.ч.	%	
Гражданская авиация								
45–55	низкий	26	48,27 ± 0,35	14,62 ± 0,36	0,001	4	15,4	0,87 (0,03)
45–55	высокий	29	47,62 ± 0,31	19,55 ± 0,13		6	20,7	
Машиностроение								
39–60	низкий	39	47,28 ± 0,39	12,67 ± 0,23	0,001	5	12,8	0,05 (3,97)
39–60	высокий	58	45,91 ± 0,31	18,31 ± 0,15		19	32,8	
Угольная промышленность								
45–55	низкий	37	48,84 ± 0,28	13,35 ± 0,23	0,001	3	8,1	0,05 (3,70)
45–55	высокий	44	48,27 ± 0,24	18,64 ± 0,16		12	27,3	

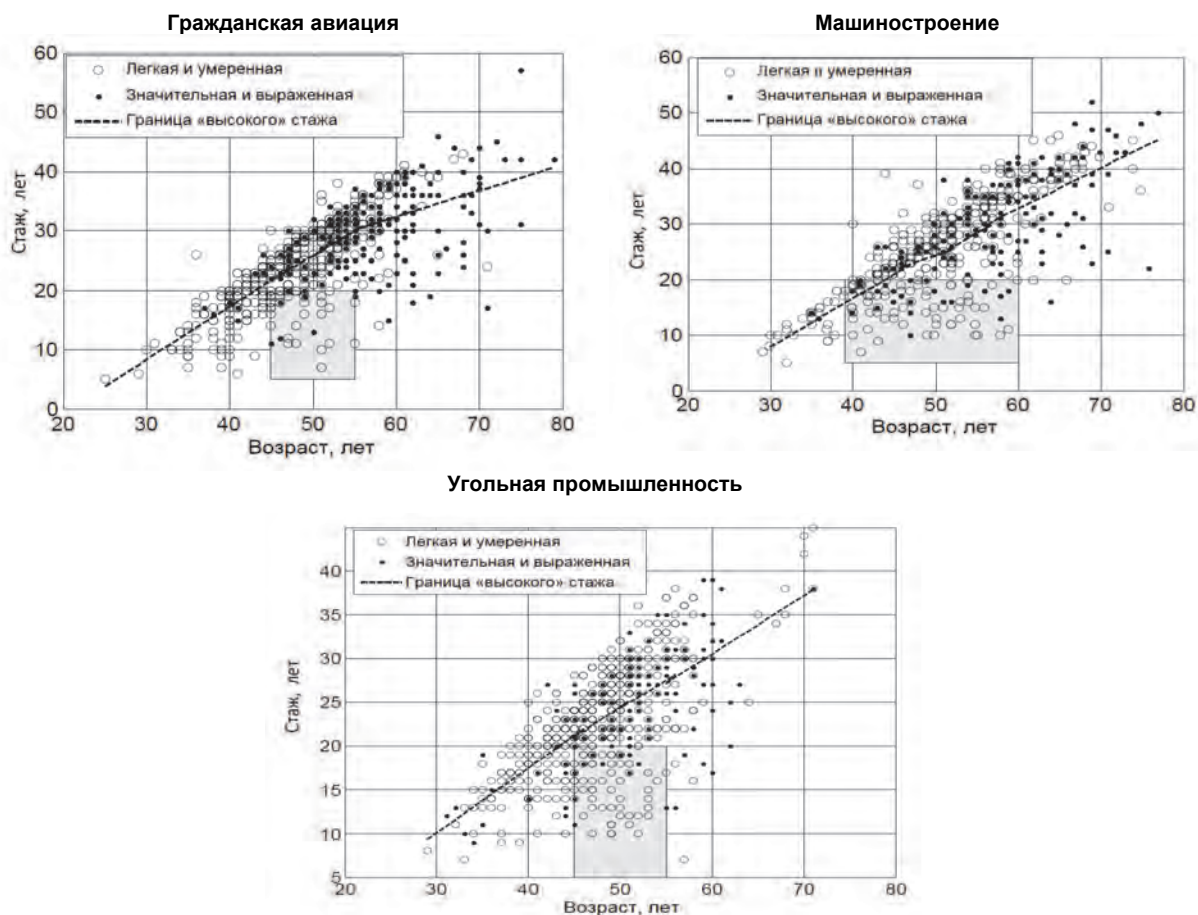


Рис. 1. Распределение работников с профессиональной ПС различной степени в зависимости от возраста и стажа работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во-первых, у работников машиностроения и угольной промышленности выявлена статистически значимая зависимость ($p < 0,05$) частоты формирования значительной и выраженной степени профессиональной ПС от стажа работы при элиминации влияния возраста, что подтверждает профессиональную этиологию ПС и снижает значение пресбиакузиса при экспертизе связи заболевания с профессией в

старших возрастных группах. В гражданской авиации выявленная зависимость маскируется, по-видимому, вследствие более раннего выведения работников из под влияния шума уже при формировании умеренной степени ПС.

Во-вторых, серьезной медико-социальной и правовой проблемой является учет возрастной инволюции слуха работника при оценке ПС. Американская академия аудиологии допускает учет возрастных

изменений слуха только для анализа риска по групповым данным. В стандарте OSHA (в необязательном приложении) учет пресбиакузиса допустим при желании работодателя для сопоставления аудиограмм, снятых в разные годы.

Это не методический и не этический вопрос (дискриминация по возрасту при дефиците и постарении рабочей силы), а вопрос безопасности работника и окружающих. Факт вычитания из индивидуальной аудиограммы пациента среднестатистических поправок на пресбиакузис без письменного сознательного согласия пациента могут рассматривать как нарушение прав человека. Переход на позиции оценки ПС у работников, как и у населения (без учета требования охраны и медицины труда) и особенно вычет пресбиакузиса оставит на работе лиц со сниженным слухом, что может повысить травматизм, в т.ч. с летальным исходом, и резко снизит выявляемость профессиональной ПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аденинская Е.Е., Пиктушанская Т.Е., Быковская Т.Ю. К вопросу о классификации сенсоневральной тугоухости профессиональной этиологии // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 3. – С. 25–30.
2. ГОСТ 12.4.062-78 ССБТ. Шум. Методы определения потерь слуха человека. – М.: Изд-во стандартов, 1979. – 6 с.
3. Диагностика, экспертиза трудоспособности и профилактика профессиональной сенсоневральной тугоухости: метод, рекомендации. – М., 2012. – 29 с.
4. Остапкович В.Е., Брофман А.В. Профессиональные заболевания ЛОР-органов. – М., 1982.
5. Остапкович В.Е., Суворов Г.А., Шкаринов Л.Н. Методы определения потерь слуха у рабочих шумовых профессий в соответствии с государственным стандартом // Вестник оторинолар. – 1981. – № 4. – С. 12–16.
6. Панкова В.Б., Синева Е.Л., Преображенская Е.А. Проблемы диагностики и экспертизы трудоспособности при профессиональной тугоухости // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 6. – С. 30–33.
7. Пономарева Н.И. К оценке слуха и экспертизе трудоспособности лиц, работающих в условиях производственных шумов и вибраций: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1969.
8. Criteria for a recommended standard. Occupational noise exposure. Revised criteria 1998. DHHS (NIOSH) Publication No. 98-126. – Cincinnati, OH: NIOSH; 1998. – 105 pp.
9. Davies H., Teschke K., Kennedy S. Retrospective Assessment of Occupational Noise Exposures for a Longitudinal Epidemiologic Study // Journal of Occupational and Environmental Hygiene. – 2008. – № 12. – P. 31–40.
10. May J.J. Occupational Hearing Loss. Amer. // J. Industr. Med. – 2000. – Vol. 37. – P. 112–120.
11. Merry C.J., Franks J.R. Historical assessment and future directions in the prevention of occupational hearing loss. // In: Morata T.C. and Dunn D.E., eds. Occupational medicine: State of the art reviews – Occupational hearing loss. – New York: Hanley and Belfus, Inc., 1995. – P. 669–682.

12. NHCA Professional Guide for Audiometric Baseline Revision / Ed. by E.H. Berger, L.H. Royster, J.D. Royster, D.P. Driscoll and M. Layne // The Noise Manual, revised 5th edition. Falls Church, VA: American Industrial Hygiene Association, 2003. – P. 755–759.

13. Occupational exposure to noise: evaluation, prevention and control. / Ed. by B. Goeltzer, C.H. Hansen and G.A. Sehrndt. Document published on behalf of the World Health Organization by the Federal Institute for Occupational Safety and Health, Dortmund, Germany: WHO. – 2001.

14. Preventing noise-induced occupational hearing loss. Position statement. – Washington, DC: American Academy of Audiology; 2003. – 12 p.

15. Royster J.D. Evaluation of additional criteria for significant threshold shift in occupational hearing conservation programs. – Raleigh, NC: Environmental noise consultants Inc., 1996. – 240 p.

16. Tableaux de maladies professionnelles du régime général de la sécurité sociale. Tableau 42. Atteinte auditive provoquée par les bruits lésionnels. Dernière mise à jour: Décret du 25 septembre 2003. Paris: Institut national de recherche et de sécurité (INRS), 2003.

17. Torabi Z. Report of audiogram // The International Journal of Occupational and Environmental Medicine. – 2010. – N 1 (1) – P. 45–48.

18. Zwerling C., Whitten P.S., Davis C.S., Sprince N.L. Occupational injuries among workers with disabilities // J. Amer. Med. Ass. – 1997. – Vol. 278. – N 24. – P. 2163–2166.

REFERENCES

1. Adeninskaja E.E., Piktushanskaja T.E., Bykovskaja T.Ju. To the problem of the classification of sensorineural deafness of professional etiology // Medicina truda i promyshlennaja jekologija. – 2012. – № 3. – S. 25–30.
2. Federal Standard 12.4.062-78 SSBT. Noise. Methods of determination of hear loss in human. – М.: Izd-vo standartov, 1979. – 6 s.
3. Diagnostics, expertise of ability to work and prevention of professtional sensorineural deafness: и профилактика профессиональной сенсоневральной тугоухости: metod. rekomendacii. – М., 2012. – 29 s.
4. Ostapkovich V. E., Brofman A.V. Occupational diseases of ENT organs. – М., 1982.
5. Ostapkovich V.E., Suvorov G.A., Shkarinov L.N. Methods of determination of hear losses of employees of noise professions according to the federal standard // Vestnik otorinolar. – 1981. – № 4. – S. 12–16.
6. Pankova V.B., Sineva E.L., Preobrazhenskaja E.A. Problems of diagnostics and expertise of ability to work at occupational deafness // Vestnik otorinolarinologii. – 2009. – № 6. – S. 30–33.
7. Ponomareva N.I. To the evaluation of hearing and expertise of ability to work in people working in conditions of occupational noises and vibration: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. – М., 1969.
8. Criteria for a recommended standard. Occupational noise exposure. Revised criteria 1998. DHHS (NIOSH) Publication No. 98-126. – Cincinnati, OH: NIOSH; 1998. – 105 pp.

9. Davies H., Teschke K., Kennedy S. Retrospective Assessment of Occupational Noise Exposures for a Longitudinal Epidemiologic Study // Journal of Occupational and Environmental Hygiene. – 2008. – № 12. – P. 31–40.

10. May J.J. Occupational Hearing Loss. Amer. // J. Industr. Med. – 2000. – Vol. 37. – P. 112–120.

11. Merry C.J., Franks J.R. Historical assessment and future directions in the prevention of occupational hearing loss // In: Morata T.C. and Dunn D.E., eds. Occupational medicine: State of the art reviews – Occupational hearing loss. – New York: Hanley and Belfus, Inc., 1995. – P. 669–682.

12. NHCA Professional Guide for Audiometric Baseline Revision / Ed. by E.H. Berger, L.H. Royster, J.D. Royster, D.P. Driscoll and M. Layne // The Noise Manual, revised 5th edition. Falls Church, VA: American Industrial Hygiene Association, 2003. – P. 755–759.

13. Occupational exposure to noise: evaluation, prevention and control. / Ed. by B. Goeltzer, C.H. Hansen and G.A. Sehrndt. Document published on behalf of the World Health Organization by the Federal Institute for

Occupational Safety and Health, Dortmund, Germany: WHO. – 2001.

14. Preventing noise-induced occupational hearing loss. Position statement. – Washington, DC: American Academy of Audiology; 2003. – 12 p.

15. Royster J.D. Evaluation of additional criteria for significant threshold shift in occupational hearing conservation programs. – Raleigh, NC: Environmental noise consultants Inc., 1996. – 240 p.

16. Tableaux de maladies professionnelles du régime général de la sécurité sociale. Tableau 42. Atteinte auditive provoquée par les bruits lésionnels. Dernière mise à jour: Décret du 25 septembre 2003. Paris: Institut national de recherche et de sécurité (INRS), 2003.

17. Torabi Z. Report of audiogram // The International Journal of Occupational and Environmental Medicine. – 2010. – N 1 (1) – P. 45–48.

18. Zwerling C., Whitten P.S., Davis C.S., Sprince N.L. Occupational injuries among workers with disabilities // J. Amer. Med. Ass. – 1997. – Vol. 278. – N 24. – P. 2163–2166.

Сведения об авторах

Аденинская Елена Евгеньевна – ассистент, заочный аспирант кафедры профпатологии ФПК и ППС с курсом МСЭ, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: 8 (863) 250-42-00; e-mail: loruna@gmail.com)

Горблянский Юрий Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой профпатологии ФПК и ППС с курсом МСЭ, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (e-mail: george_1958@mail.ru)

Хоружая Ольга Геннадьевна – ассистент, заочный аспирант кафедры профпатологии ФПК и ППС с курсом МСЭ, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (e-mail: Olga.Horujaja@mail.ru)

Information about the authors

Adeninskaya Elena Evgenjevna – assistant, post-graduate student in absentia of the Department of professional pathology of the Faculty of advanced education and professional retraining with course of medicosocial expertise of Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29; tel.: 8 (863) 250-42-00; e-mail: loruna@gmail.com)

Goblyanskiy Yuriy Yurievich – doctor of medical sciences, MD, chief of the Department of professional pathology of the Faculty of advanced education and professional retraining with course of medicosocial expertise of Rostov State Medical University (e-mail: george_1958@mail.ru)

Khoruzhaya Olga Gennadjevna – assistant, ассистент, post-graduate student in absentia of the Department of professional pathology of the Faculty of advanced education and professional retraining with course of medicosocial expertise of Rostov State Medical University (e-mail: Olga.Horujaja@mail.ru)

Е.Е. Аденинская, Ю.Ю. Горблянский, О.Г. Хоружая

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ У РАБОТНИКОВ РАЗЛИЧНЫХ ОТРАСЛЕЙ ЭКОНОМИКИ

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

В статье приведен сравнительный анализ результатов комплексного длительного динамического наблюдения за профессиональными больными-мужчинами трех видов экономической деятельности: гражданской авиации, машиностроения и угольной промышленности с установленным диагнозом профессиональной нейросенсорной тугоухости.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, шум, потеря слуха, критерии, авиационный транспорт, машиностроение, угольная промышленность

COMPARATIVE ANALYSIS OF FEATURES PROFESSIONAL EMPLOYEES SENSORINEURAL HEARING LOSS IN A VARIETY OF SECTORS

Е.Е. Adeninskaya, J.J. Gorblyansky, O.G. Khoruzhaya

SEI HPE RostGMU Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don

The article presents comparative analysis of the results of complex long-term examination of occupational male patients of three types of economic activity: civil aviation, engineering and coal mining industry with determined diagnosis of sensorineural hearing loss.

Key words: sensorineural hearing loss, noise, hearing loss, criteria, air transport, engineering, coal industry

Влияние повышенного шума несет за собой серьезную опасность для здоровья работника со значительными социальными и физиологическими проблемами, в том числе и профессиональную потерю слуха. По всему миру 16 % нарушений слуха у взрослых (более 4 миллионов DALYs) связано с производственным шумом, от 7 до 21 % в различных регионах [8–11]. Последствия воздействия чрезмерного производственного шума чаще регистрируются у мужчин во всех субрегионах. Особенностью профессиональной тугоухости на современном этапе является то, что заболеваемость не только нарастает, но омолаживается и поражает преимущественно рабочих трудоспособного возраста [4]. Производственный шум, являясь решающим этиологическим фактором, во многих отраслях промышленности и профессиональных группах оказывает свое отрицательное действие в комплексе с другими факторами риска (вибрация, ускорение, тяжесть труда) и др. [6].

Клиническая картина профессиональной тугоухости изучена многими авторами [7]. Основными в изучении клинических закономерностей течения и патогенетических механизмов формирования нейросенсорной тугоухости являются аудиологические методы. Одновременное воздействие на работников таких факторов, как шум и вибрация, характеризуется снижением слуховой чувствительности по шумо-вибрационному типу в зоне низких (125–220 Гц) и в зоне высоких частот (4000–8000 Гц).

В Российской Федерации и в Ростовской области три вида экономической деятельности: добыча полезных ископаемых (в Ростовской области – угольная промышленность), транспорт, включая авиационный, и обрабатывающие производства, в которых основное

место принадлежит машиностроению и металлургии, формируют не менее 90 % от всех впервые выявленных профессиональных заболеваний, в том числе, и нейросенсорной тугоухости.

Учитывая лидирующие позиции угольной промышленности, машиностроения и гражданской авиации в отраслевой структуре нейросенсорной тугоухости, для анализа были взяты работники именно этих трех отраслей экономики

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительный анализ особенностей клинического течения профессиональной потери слуха в ведущих отраслях промышленности (гражданской авиации, машиностроения и угольной промышленности).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основным объектом исследования в работе являются профессиональные больные-мужчины, с установленным диагнозом профессиональная нейросенсорная тугоухость (ПНСТ) и работающие (либо работавшие ранее) в трех видах экономической деятельности: гражданской авиации (228 чел.), машиностроения (215 чел.) и угольной промышленности (294 чел.). Группы сопоставимы по возрасту и стажу работы в условиях воздействия шума. Работа основана на результатах комплексного динамического наблюдения (ДН) за 15-летний период с 1996 по 2011 гг., которое включало клинико-функциональные обследования рабочих основных профессий трех отраслей производства. При установлении степени потери слуха для рабочих «шумовых» профессий использовалась принятая Государственным стандартом единая классификация оценки

состояния слуха для работающих в шуме без учета поправок на возраст «Шум. Методы определения потерь слуха человека» – ГОСТ 124062 – 78 [2, 3]. Она основана на клинико-аудиологических данных (восприятия шепотной речи, потери слуха в области речевого диапазона частот 500, 1000, 2000 Гц, потери слуха в области 4000 Гц). Действующий ГОСТ полностью коррелирует с международными и национальными стандартами. Имеющуюся классификацию, на основе ГОСТ 124062 – 78, которая показала свои преимущества на протяжении десятков лет, мы дополнили и расширили с учетом поставленных задач, выделив выраженную степень нарушения слуховой функции [1].

Проверка нормальности распределения исследуемых показателей проводилась методами Шапиро – Уилка и Эппса Палли. В случаях нормального и близкого к нормальному распределения использовали методы вариационной статистики с расчетом средних арифметических величин, стандартных отклонений и средних ошибок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие нейросенсорной тугоухости зависит, прежде всего, от суммарной дозы шума, получаемой работником. Однако профессиональное нарушение органа слуха отличается от многих других профессиональных заболеваний тем, что слух ухудшается у большинства людей с увеличением возраста независимо от того, действует ли на него шум. Исходя из этого, начальным этапом анализа особенностей формирования НСТ у работников, занятых в условиях воздействия повышенных уровней шума, был анализ возрастно-стажевых зависимостей (табл. 1).

В гражданской авиации и угольной промышленности отмечается более раннее формирование доклинической формы патологии органа слуха, с постепенной отрицательной динамикой. Выявлены статистически достоверные различия скорости формирования значительной и выраженной степени нарушения слуха у работников угольной промышленности (54,4 ± 1,0 лет) в отличие от работников гражданской авиации (62,6 ± 3,4 лет) и машиностроения (60,8 ± 3,5 лет).

При распределении обследованных по степени тугоухости и стажу работы, обращает на себя внимание раннее формирование доклинической формы нарушения слуха у работников гражданской авиации и угольной промышленности. Это связано, как правило, с тем, что они являются наиболее обследованным контингентом, у летчиков в обязательном порядке ежегодно проводятся врачебные летно-экспертные комиссии, а шахтеры в анализируемый период практически ежегодно осматривались специалистами ЦПП. У работников угольной промышленности отмечаются также короткие стажевые промежутки между степенями нарушения слуха, что, вероятно, вызвано комплексным воздействием вредных факторов.

Течение тугоухости характеризует не только стаж и возраст, но и сроки перехода одной степени в другую. По данным А.И. Лопотко [5], к прогрессирующей форме тугоухости относится состояние при котором происходит увеличение порогов на 10 дБ и более на 4 частотах от 500 до 4000 Гц в течение 5 лет. В связи с этим нами проанализирован временной промежуток между различными степенями тугоухости (табл. 2).

Проведенный анализ показал, что у обследованных, независимо от вида экономической дея-

Таблица 1

Средний возраст и стаж формирования профессионального нарушения органа слуха в зависимости от степени

Отрасль экономики	Средний возраст (лет) при выявлении потери слуха различной степени:				
	признаки воздействия шума	легкая степень НСТ	умеренная степень НСТ	значительная степень НСТ	выраженная степень НСТ
Гражданская авиация	42,9 ± 1,9	47,5 ± 2,3	50,7 ± 2,6	55,0 ± 3,1	62,6 ± 3,4*
Машиностроение	47,8 ± 5,1	49,2 ± 4,4	52,6 ± 4,7	54,6 ± 4,9	**60,8 ± 3,5
Угольная промышленность	45,2 ± 1,8	47,0 ± 1,8	49,2 ± 2,3	50,2 ± 2,9	**54,4 ± 1,0*
Средний стаж (лет) при выявлении потери слуха различной степени:					
Гражданская авиация	19,8 ± 2,6	23,8 ± 3,1	26,6 ± 2,9	29,5 ± 3,5	30,6 ± 3,2
Машиностроение	23,6 ± 5,7	25,0 ± 5,1	27,4 ± 5,5	28,9 ± 5,6	32,7 ± 3,8
Угольная промышленность	21,0 ± 2,0	22,4 ± 2,0	23,5 ± 2,5	23,9 ± 2,6	25,5 ± 1,7

Примечание: *;** – различия статистически достоверны, $p < 0,5$.

Таблица 2

Временные интервалы при изменении степени тугоухости

Отрасль экономики	Временной интервал при изменении степени тугоухости (лет)				Средний срок от признаков воздействия до выраженной степени НСТ, лет
	признаки воздействия шума – легкая степень НСТ	легкая – умеренная степень НСТ	умеренная – значительная степень НСТ	значительная – выраженная степень НСТ	
Гражданская авиация	**4,3 ± 1,6*	4,2 ± 1,0	3,4 ± 1,2	2,9 ± 1,5	14,8 ± 1,3
Машиностроение	**1,2 ± 0,4	3,6 ± 1,0	3,3 ± 0,9	2,1 ± 1,3	10,2 ± 0,9
Угольная промышленность	1,4 ± 0,3*	3,2 ± 0,5	2,0 ± 0,5	0,7 ± 0,3	7,3 ± 0,4

Примечание: *;** – различия статистически достоверны, $p < 0,5$.

тельности, отмечается прогрессирующее течение со средним максимальным временным интервалом между степенями тугоухости $4,2 \pm 1,0$ года. В результате установлено, что сроки прогрессирования профессиональной потери слуха у работников угольной промышленности составляют в среднем 7,3 года, в машиностроительной отрасли – 10,2, гражданской авиации – 14,8 лет соответственно.

Таким образом, профессиональная потеря слуха у работников гражданской авиации характеризуется «медленно»-прогрессирующим течением. Тугоухость у работников машиностроения имеет прогрессирующее течение. Самые короткие временные интервалы перехода одной степени в другую у работников угольной промышленности характеризуют «быстро»-прогрессирующее течение. Полученные данные требуют углубленного анализа особенностей формирования профессиональной потери слуха в данных отраслях экономики.

Отраслевой анализ среднеарифметических значений порогов слуха в октавных полосах среднегеометрических частот, более значимых при формировании профессиональной потери слуха и вошедших в число анализируемых согласно ГОСТу, представлен в таблице 3.

Таким образом, у работников различных отраслей не выявлено статистически достоверных различий

между среднеарифметическими показателями порогов слуха.

При аудиометрическом исследовании начальные стадии хронической нейросенсорной тугоухости характеризуются повышением порога слуха на частоте 4000 Гц, что практически не отражается на слуховом восприятии речи. Учитывая то, что среднеотраслевые пороги слуха на основных частотах существенных различий не имеют, мы провели межотраслевое сравнение структуры порогов слуха на частоте 4000 Гц при различной степени выраженности профессиональной потери слуха (рис. 1).

При регистрации признаков воздействия шума на орган слуха у работников угольной промышленности в структуре преобладало повышение порогов слуха на 30 и 40 дБ (по 40 %), значительно реже – на 60 дБ (5 %). У работников гражданской авиации распределение по уровню восприятия не относится к типу нормальных и составляет по 25 % восприятия с уровнем 30 и 60 дБ, но и сохраняются достаточно высокие пороги слуха (80, 90, и 100 дБ) по 3–5 %. В машиностроительной отрасли у работников отмечается максимальным процент случаев восприятия звука на уровне 50 дБ.

При легкой степени потери слуха дальнейшая тенденция изменений в структуре порогов нарушения слуха сохраняется и становится более выражен-

Таблица 3

Средние пороги слуха при профессиональной нейросенсорной тугоухости

Степени тугоухости	Порог слуха на 4000 Гц			Среднее арифметическое значение порогов слуха на частотах (500, 1000, 2000 Гц)		
	Авиационный транспорт	Машиностроение	Угольная промышленность	Авиационный транспорт	Машиностроение	Угольная промышленность
Признаки воздействия шума	$37,6 \pm 17,3$	$40,0 \pm 14,0$	$34,3 \pm 15,0$	$6,9 \pm 1,6$	$8,2 \pm 1,0$	$7,8 \pm 0,6$
Легкая	$46,8 \pm 15,8$	$41,7 \pm 14,0$	$44,1 \pm 10,2$	$15,6 \pm 3,8$	$17,1 \pm 3,1$	$17,8 \pm 2,4$
Умеренная	$53,0 \pm 12,0$	$52,7 \pm 9,7$	$53,8 \pm 11,9$	$26,1 \pm 4,9$	$26,6 \pm 6,0$	$25,5 \pm 6,3$
Значительная	$65,0 \pm 11,3$	$65,5 \pm 10,6$	$65,4 \pm 11,0$	$42,4 \pm 7,1$	$41,3 \pm 8,2$	$40,1 \pm 8,8$
Выраженная	$95,7 \pm 9,9$	$88,0 \pm 14,7$	$96,3 \pm 9,6$	$75,0 \pm 8,2$	$68,2 \pm 7,8$	$73,8 \pm 10,1$

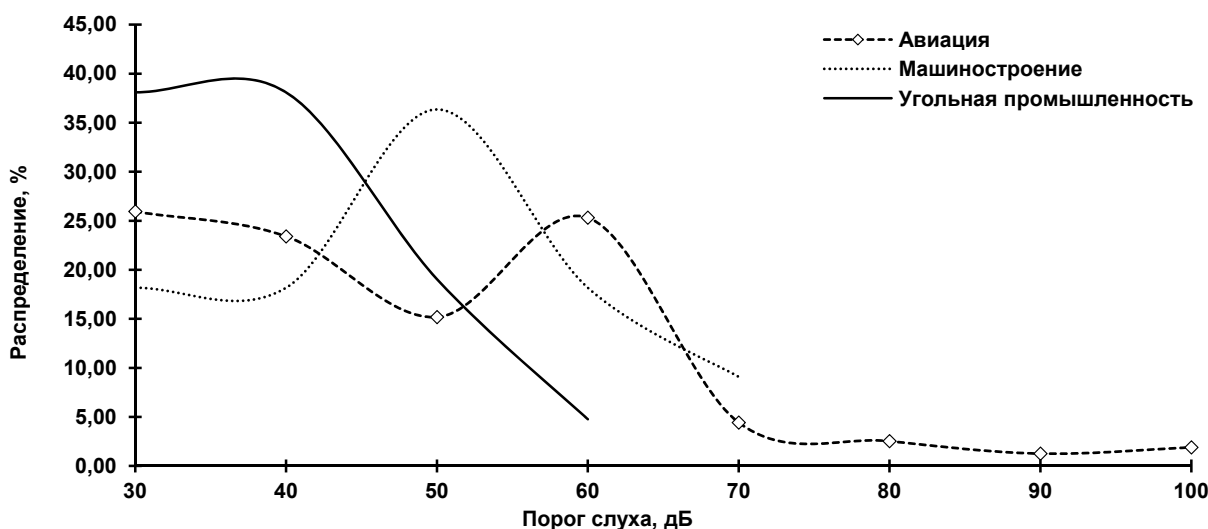


Рис. 1. Структура отраслевых порогов слуха на частоте 4000 Гц при признаках воздействия шума на орган слуха.

ной, особенно у работников угольной промышленности (рис. 2).

При этом пороги восприятия звука у работников машиностроения и гражданской авиации практически совпадают, за исключением более выраженных порогов в авиации до 80–100 дБ (20 %).

При прогрессировании тугоухости до умеренной степени отраслевые различия порогов уменьшаются у работников машиностроения и гражданской авиации, в отличие от работников угольной промышленности (рис. 3).

Увеличение удельного веса высоких порогов восприятия звука при значительной степени тугоухости более выражено у работников гражданской авиации и машиностроения, менее выраженное у работников угольной промышленности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что значительная и выраженная степени нарушения слуха раньше развиваются у шахтеров, что подтверждается статистически достоверными различиями среднего возраста

их формирования в одной и той же стажевой группе со средним стажем $25,3 \pm 5,5$ лет: $54,4 \pm 1,0$ года против $62,6 \pm 3,4$ лет в гражданской авиации и $60,8 \pm 3,5$ лет в машиностроении ($p < 0,05$). Показано, что для работников угольной промышленности характерны более короткие стажевые промежутки между предыдущей и последующей степенями нарушения слуха, что, по-видимому, обусловлено формированием НСТ на фоне других, клинически более тяжелых профессиональных заболеваний, а также сочетанным воздействием более сложного комплекса вредных факторов рабочей среды и трудового процесса. Установлено, что у всех больных ПНСТ имеет место прогрессирующий тип ее течения со средним максимальным временным интервалом между степенями тугоухости $4,2 \pm 1,0$ года, при этом доказано, что у работников гражданской авиации профессиональная потеря слуха характеризуется медленно прогрессирующим течением ($3,7 \pm 1,3$ года), у работников машиностроения имеет место умеренно прогрессирующее течение ($2,6 \pm 0,9$ года), а самые короткие временные интервалы перехода одной степени в другую наблю-

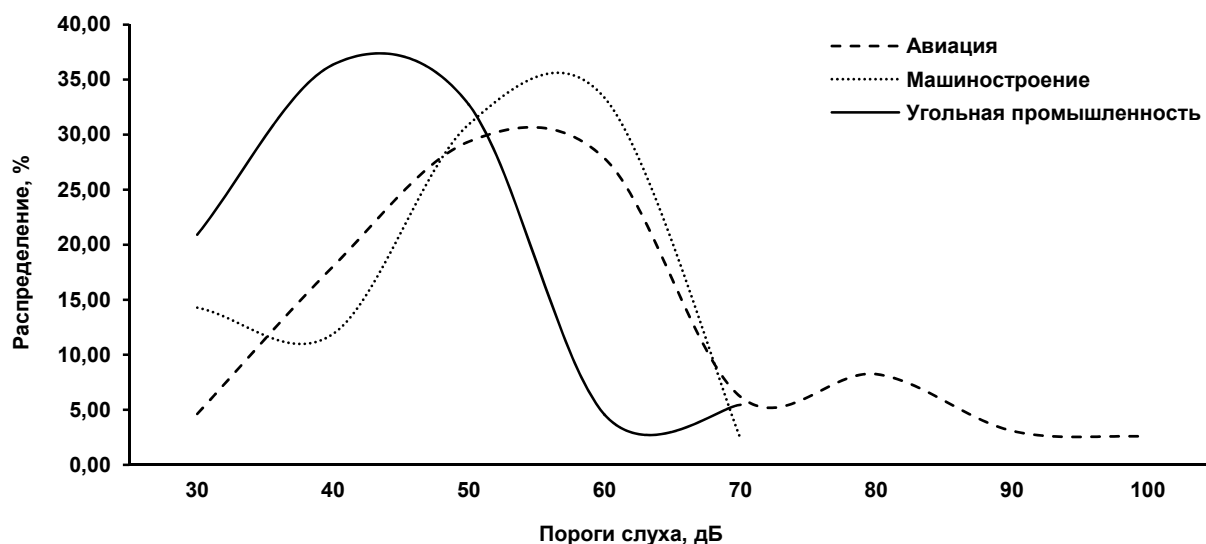


Рис. 2. Структура отраслевых порогов слуха на частоте 4000 Гц при легкой степени тугоухости.

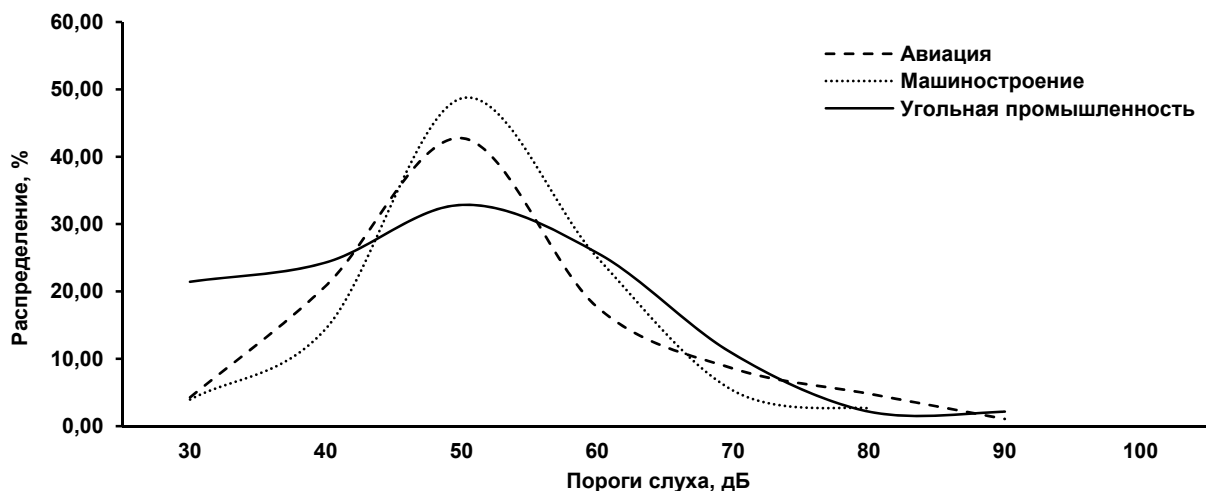


Рис. 3. Диапазон отраслевых порогов слуха на частоте 4000 Гц при умеренной степени тугоухости.

даются у работников угольной промышленности ($1,8 \pm 0,4$ года), что может быть охарактеризовано как быстропрогрессирующий тип течения НСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аденинская Е.Е., Пиктушанская Т.Е., Быковская Т.Ю. К вопросу о классификации сенсоневральной тугоухости профессиональной этиологии // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 3. – С. 25–30.
2. ГОСТ 12.4.062-78 ССБТ. Шум. Методы определения потерь слуха человека. – М.: Изд-во стандартов, 1979. – 6 с.
3. ГОСТ Р ИСО 8253-1-2012 Методы аудиометрических испытаний. – М.: Стандартинформ, 2013. – 47 с.
4. Илькаева Е.Н. Медико-социальная значимость потери слуха в трудоспособном возрасте и научное обоснование методов профилактики: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2009. – 44 с.
5. Лопотко А.И. Практическое руководство по сурдологии. – СПб.: Диалог, 2008. – 273 с.
6. Нехорошев А.С. Ультроструктурные изменения, наступающие в рецепторных клетках ушного лабиринта при сочетанном действии шума и вибрации // Морфология. – 1992. – Т. 102. – № 4. – С. 45–18.
7. Тугоухость у пилотов гражданской авиации (диагностика, врачебно-летная экспертиза и профилактика профессионального заболевания органа слуха шумовой этиологии): метод, рекомендации. – М., 2004. – С. 95.
8. Arlinger S., Johansson M. Reference data for evaluation of occupationally noise-induced hearing loss // Noise Health. – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 35–41.
9. Guerra M.R., Lourenco P.M., Bustamante-Teixeira M.T. Prevalence of noise-induced hearing loss in metallurgical company // Rev Saude Publica. – 2005. – N 2. – P. 238–282.
10. Montiel-López M., Corzo-Alvarez G., Chacín-Almarza B. Prevalence and characterization of hearing loss in workers exposed to industrial noise of the turbogenerated electric plant of a petrochemical industry // Invest. Clin. – 2006. – Vol. 47, N 2. – P. 117–131.

Сведения об авторах

Аденинская Елена Евгеньевна – ассистент, заочный аспирант кафедры профпатологии ФПК и ППС с курсом МСЭ, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел.: 8 (863) 250-42-00; e-mail: loruna@gmail.com)
Горблянский Юрий Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой профпатологии ФПК и ППС с курсом МСЭ, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (e-mail: george_1958@mail.ru)
Хоружая Ольга Геннадьевна – ассистент, заочный аспирант кафедры профпатологии ФПК и ППС с курсом МСЭ, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (e-mail: Olga.Horujaja@mail.ru)

Information about the authors

Adeninskaya Elena Evgenjevna – assistant, post-graduate student in absentia of the Department of professional pathology of the Faculty of advanced education and professional retraining with course of medicosocial expertise of Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy lane, 29; tel.: 8 (863) 250-42-00; e-mail: loruna@gmail.com)
Goblyanskiy Yuriy Yurievich – doctor of medical sciences, MD, chief of the Department of professional pathology of the Faculty of advanced education and professional retraining with course of medicosocial expertise of Rostov State Medical University (e-mail: george_1958@mail.ru)
Khoruzhaya Olga Gennadjevna – assistant, ассистент, post-graduate student in absentia of the Department of professional pathology of the Faculty of advanced education and professional retraining with course of medicosocial expertise of Rostov State Medical University (e-mail: Olga.Horujaja@mail.ru)

11. Rubak T., Kock S.A., Koefoed B. The risk of noise-induced hearing loss in the Danish workforce // Noise Health. – 2006. – Vol. 31, N 8. – P. 80–87.

REFERENCES

1. Adeninskaja E.E., Piktushanskaja T.E., Bykovskaja T. Ju. To the problem of the classification of sensorineural deafness of professional etiology // Medicina truda i promyshlennaja jekologija. – 2012. – № 3. – S. 25–30.
2. Federal Standard 12.4.062-78 SSBT. Noise. Methods of determination of hear loss in human. – M.: Izd-vo standartov, 1979. – 6 s.
3. Federal Standard ISO 8253-1-2012. Methods of audiometric tests. – M.: Standartinform, 2013. – 47 s.
4. Il'kaeva E.N. Medicosocial value of hear loss in capable age and scientific prove of methods of prevention: avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. – M., 2009. – 44 s.
5. Lopotko A.I. Practical guide on the audiology. – SPb.: Dialog, 2008. – 273 s.
6. Nehoroshev A.C. Ultrastructural changes that happen in receptor cells of ear labyrinth at combined influence of noise and vibration // Morfologija. – 1992. – T. 102. – № 4. – S. 45–18.
7. Deafness in pilots of civil aviation (diagnostics, medical flying expertise and prevention of occupational disease of ear of noise etiology): metod, rekomendacii. – M., 2004. – S. 95.
8. Arlinger S., Johansson M. Reference data for evaluation of occupationally noise-induced hearing loss // Noise Health. – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 35–41.
9. Guerra M.R., Lourenco P.M., Bustamante-Teixeira M.T. Prevalence of noise-induced hearing loss in metallurgical company // Rev Saude Publica. – 2005. – N 2. – P. 238–282.
10. Montiel-López M., Corzo-Alvarez G., Chacín-Almarza B. Prevalence and characterization of hearing loss in workers exposed to industrial noise of the turbogenerated electric plant of a petrochemical industry // Invest. Clin. – 2006. – Vol. 47, N 2. – P. 117–131.
11. Rubak T., Kock S.A., Koefoed B. The risk of noise-induced hearing loss in the Danish workforce // Noise Health. – 2006. – Vol. 31, N 8. – P. 80–87.

В.А. Астафьев^{1, 2}, О.А. Ушкарева³, Н.П. Семенова⁴

ЗАГРЯЗНЕНИЕ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, г. Иркутск

² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава РФ, г. Иркутск

³ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Республике Саха (Якутия)», г. Якутск

⁴ НОУ ВПО «Сибирская академия права, экономики и управления», г. Иркутск

Установлено, что показатели загрязнения атмосферного воздуха и заболеваемости по основным классам болезней МКБ-10 в многолетней динамике выбросов в атмосферный воздух в Республике Саха (Якутия) характеризовались статистически значимым ростом. Изучение корреляционных связей между показателями заболеваемости по отдельным классам болезней и техногенным загрязнением атмосферного воздуха позволило установить, что из 304 рассчитанных коэффициентов корреляции 129 (42,4 %) были статистически значимы ($p < 0,05$ или $p < 0,01$).

Проведенный регрессионный анализ между суммарной заболеваемостью и общим количеством выбросов, поступающих в атмосферу исследуемой территории, выявил, что одна тонна выбросов, попадающих в атмосферный воздух, инициирует возникновение заболеваний различной этиологии в 10,1 ‰ и 41,8 ‰ случаев среди взрослых и детей соответственно.

Ключевые слова: атмосферный воздух, заболеваемость, население, корреляционный и регрессионный анализы

POLLUTION OF ATMOSPHERIC AIR AND INCIDENCE OF THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

V.A. Astafjev^{1, 2}, O.A. Ushkareva³, N.P. Semenova⁴

¹ Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

² Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

³ Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Sakha, Yakutia

⁴ Siberian Academy of Law, Economics and Management, Irkutsk

It is established that in long-term dynamics in the Republic of Sakha (Yakutia), it was characterized by statistically significant growth, as pollution of atmospheric air, incidence growth on the main classes of diseases of MKB – 10. Studying of correlation communications between incidence indicators on separate classes of diseases and technogenic pollution of atmospheric air allowed to establish that from 304 calculated coefficients of correlation 129 (42,4 %) were statistically significant ($p < 0,05$ or $p < 0,01$).

The carried-out regression analysis between total incidence and total of the emissions arriving in the atmosphere of the studied territory, revealed that one ton of emissions getting to atmospheric air initiates emergence of diseases of a various etiology of 10,1 ‰ and 41,8 ‰ cases among adults and children respectively.

Key words: atmospheric air, incidence, population, correlation and regression analyses

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хозяйственная деятельность человека все чаще становится основным источником загрязнения биосферы. В природную среду во все больших количествах попадают газообразные, жидкие и твердые отходы производств. Различные химические вещества, находящиеся в отходах, попадая в почву, воздух или воду, переходят по экологическим звеньям из одной цепи в другую, оказываясь, в конце концов, в организме человека. В зависимости от своей природы, концентрации, времени действия на организм человека они могут вызывать различные неблагоприятные последствия. Реакции организма на загрязнения зависят от индивидуальных особенностей: возраста, пола, состояния здоровья. Как правило, более уязвимы дети, пожилые и престарелые, больные люди. При хроническом отравлении одни и те же вещества у разных людей могут вызывать различные поражения почек, кроветворных органов, нервной системы, печени [2, 3, 5, 7].

Многочисленными исследованиями установлено, что ухудшение экологической обстановки в том или ином регионе приводит к росту людей, болеющих аллергией, бронхиальной астмой, онкологическими заболеваниями, появляются новые, неизвестные ранее болезни.

Уровень загрязнения атмосферного воздуха в значительной мере определяет состояние здоровья населения. Неблагоприятное влияние оказывает значительное загрязнение атмосферного воздуха различными химическими веществами в концентрациях, превышающих ПДК или на уровне ПДК, и обладающих не только общетоксическим, но и специфическим действием. Кроме того, необходимо отметить, что в условиях Крайнего Севера, где проводилось настоящее исследование, воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды существенным образом усиливается [1, 3, 4, 6, 7, 9].

Цель работы: изучение заболеваемости населения Республики Саха (Якутия) в условиях загрязнения атмосферного воздуха различными загрязнителями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели исследования были использованы Государственные доклады «О санитарно-эпидемиологической обстановке» в Республике Саха (Якутия).

Заболеемость анализировалась по основным классам болезней международной классификации болезней (МКБ-10), том числе: инфекционные и паразитарные инфекции; новообразования; болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм; болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ; психические расстройства и расстройства поведения; болезни нервной системы; болезни глаза и его придаточного аппарата; болезни уха и сосцевидного отростка; болезни системы кровообращения; болезни органов дыхания; болезни органов пищеварения; болезни кожи и подкожной клетчатки; болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; болезни мочеполовой системы; врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения; травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин.

Исследовалась многолетняя динамика выбросов наиболее распространенных, загрязняющих атмосферу веществ, отходящих от стационарных источников, в том числе: общее количество выбросов, из них твердых, газообразных и жидких, из них: диоксид серы, оксид углерода, оксиды азота, углеводороды (без летучих органических соединений) и прочие.

Для оценки анализируемых данных использовали общепринятые параметрические и непараметрические критерии математической статистики с предварительным испытанием полученных данных на нормальность распределения [8, 10]. Кроме этого использован пакет типовых программ для статистической обработки материалов на ПК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целом по республике за период наблюдения (1995–2010 гг.) в атмосферу поступило 2369,2 тыс.

тонн загрязняющих веществ, из которых твердые вещества составили $31,7 \pm 0,7$ %, доля газообразных и жидких была $68,3 \pm 0,5$ % (753,1 и 1616,1 тыс. тонн соответственно). В структуре газообразных и жидких выбросов, поступающих в атмосферу, доминировал оксид углерода, доля которого составила $56,0 \pm 0,5$ %. Далее в порядке убывания следовали: оксиды азота ($24,5 \pm 0,5$ %), диоксид серы ($13,9 \pm 0,6$ %), углеводороды (без летучих органических соединений) ($3,2 \pm 0,2$ %); прочие вещества ($2,5 \pm 0,2$ %).

Показатели, характеризующие многолетнюю динамику выбросов в атмосферу представлены в таблице 1.

Анализ материалов таблицы свидетельствует о том, что количество выбросов в атмосферу загрязняющих веществ, за исключением углеводородов, имело положительную динамику, т.е. наблюдался значимый их рост. Так, например, ежегодное общее количество загрязняющих веществ, поступающих в воздух с 1995 г., возросло почти в полтора раза (с 120,0 до 193,9 тыс. тонн). При этом тенденции возрастания количества выбросов в атмосферу для отдельных веществ имели, как правило, статистически значимый характер ($p < 0,05$ или $p < 0,01$).

Следующим этапом настоящего исследования было изучение многолетнего движения заболеваемости взрослого и детского населения за шестнадцатилетний период. Уставлено, что среднемноголетняя (1995–2010 гг.) суммарная заболеваемость по всем анализируемым классам болезней составила $1292,9 \pm 34,6$ ‰ и $2012,9 \pm 80,6$ ‰ у взрослых и детей соответственно. Уравнения регрессии ($Y_{\text{взрослые}} = 41,7x + 938,6$ ‰; $Y_{\text{дети}} = 41,89,4x + 1252,6$ ‰) темпы среднегодового прироста ($T_{\text{пр. взрослые}} - 3,2$ %; $T_{\text{пр. дети}} - 4,9$ %) заболеваемости свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости населения республики Саха (Якутия). При этом, тенденция роста заболеваемости как для взрослого, так и для детского населения имела статистически значимый характер ($p < 0,01$).

Материалы, характеризующие заболеваемость в Республике Саха (Якутия) по отдельным ее классам представлены в таблице 2.

Таблица 1
Показатели, характеризующие многолетнюю динамику выбросов в атмосферный воздух по Республике Саха (Якутия) за 1995–2010 гг.

Вид выбросов		М (тыс. тонн)	$\pm m$	Уравнение регрессии*	Темп прироста (%)	Достоверность тенденции ($p \leq 0,05$ при $t \geq 0,497$)
Всего		148,1	5,2	$3,6x + 118,1$	2,7	0,78
в том числе: твердых		47,1	1,7	$2,2x + 82,9$	2,4	0,81
газообразных и жидких		101,0	4,0	$1,4x + 35,2$	3,3	0,66
из них	диоксид серы	13,8	0,5	$0,1x + 13,2$	0,8	0,19
	оксид углерода	56,9	2,9	$1,4x + 44,6$	2,8	0,62
	оксиды азота	24,6	0,7	$0,3x + 21,8$	1,3	0,51
	углеводороды (без летучих органических соединений)	3,2	0,3	$-0,05x + 3,6$	-1,7	-0,18
	прочие	2,6	0,3	$0,3x + 0,3$	20,8	0,95

Примечание: * – уравнение регрессии $Y_T = bx + a$, где Y_T – теоретический уровень исследуемого показателя; b – коэффициент регрессии; x – номер члена динамического ряда; начальный уровень исследуемого показателя.

Анализ полученных данных позволил выявить, что практически по всем анализируемым классам заболеваний выявлен их рост. Из всех исследуемых групп болезней установлено снижение заболеваемости только для болезней относящихся к классам: инфекционные и паразитарные инфекции (взрослые и дети), болезни нервной системы (взрослые) и болезней органов дыхания (взрослые). Нельзя не отметить, что выявленные тенденции прироста по отдельным классам болезней, как правило (87,5 %), носили статистически значимый характер ($p < 0,05$ или $p < 0,01$).

Изучению корреляционных связей между показателями заболеваемости и техногенным загрязнением атмосферного воздуха был посвящен следующий этап исследования (табл. 3). Всего было рассчитано 304 коэффициента корреляции (КК) из которых 129 (42,4 %) были статистически значимы ($p < 0,05$ или $p < 0,01$). Для каждого из загрязнителей, поступающих в атмосферу и заболеваемости по классам болезней рассчитывалось по 32 коэффициента корреляции (по

16 КК для взрослого и детского населения). Установлено, что наиболее часто статистически значимые КК выявлялись между заболеваемостью по классам болезней и общим количеством выбросов в атмосферу, твердых веществ, прочими выбросами (по 25 КК или 78,1 %), оксида углерода (20 КК или 62,5 %), газообразные и жидкие (19 КК или 59,4 %), диоксид серы (13 КК или 40,6 %). Получено всего два (6,3 %) статистически значимых коэффициента корреляции между заболеваемостью и выбросами в атмосферу углеводородов и ни одного для оксида азота.

Проведенный регрессионный анализ между суммарной заболеваемостью и общим количеством выбросов, поступающих в атмосферу исследуемой территории, позволил установить, что одна тонна выбросов попадающих в атмосферный воздух инициирует возникновение 10,1 случаев заболеваний различной этиологии на одну тысячу взрослого населения Республики Саха (Якутия). Для детского населения этот показатель был значимо ($p < 0,01$) более высок и составил 41,8 ‰.

Таблица 2
Показатели, характеризующие динамику заболеваемости населения в Республике Саха (Якутия) за 1995–2010 гг.

Класс болезней и группа населения (1 – взрослые, 2 – дети)		M (‰)	± m	Уравнение регрессии	Темпы прироста (%)
Инфекционные и паразитарные инфекции	1	46,6	1,8	-1,0x + 55,0	-2,3**
	2	90,1	2,5	-1,7x+104,4	-2,0**
Новообразования	1	25,1	1,4	1,4x + 12,8	7,0**
	2	9,0	0,7	0,9x + 1,2	18,6**
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	1	9,6	0,3	0,3x + 6,7	3,7**
	2	25,0	0,8	0,9x + 16,9	4,2**
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	1	60,6	4,9	4,3x + 23,9	9,5**
	2	42,6	3,3	0,1x + 41,6	0,3
Психические расстройства и расстройства поведения	1	59,6	1,3	0,5x + 55,4	0,9
	2	17,2	0,9	0,7x + 11,6	4,6**
Болезни нервной системы	1	89,1	8,8	-5,1x + 132,3	-6,2*
	2	126,9	6,6	1,1x + 117,9	0,9
Болезни глаза и его придаточного аппарата	1	114,7	6,1	4,8x + 83,4	4,4**
	2	114,0	4,8	5,5x + 78,3	5,7**
Болезни уха и сосцевидного отростка	1	27,0	1,4	1,0x + 20,7	3,9**
	2	48,8	2,0	1,9x + 36,3	4,5**
Болезни системы кровообращения	1	153,3	12,6	12,5x + 46,9	11,7**
	2	10,5	0,7	0,45x + 6,7	5,4**
Болезни органов дыхания	1	221,7	4,6	-1,0x + 230,5	-0,5
	2	1106,9	50,0	48,8x + 691,7	5,2**
Болезни органов пищеварения	1	106,6	4,9	5,2x + 62,3	5,8**
	2	155,8	10,0	10,9x + 62,8	9,3**
Болезни кожи и подкожной клетчатки	1	50,5	3,0	0,7x + 44,2	1,5*
	2	108,5	4,9	4,7x + 68,5	5,1**
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	1	102,4	5,1	5,3x + 57,6	6,2**
	2	30,5	2,6	2,1x + 12,9	8,9**
Болезни мочеполовой системы	1	117,7	5,5	5,0x + 74,9	5,0**
	2	41,0	1,5	1,7x + 26,4	4,8**
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	1	4,0	0,1	0,1x + 3,3	2,7**
	2	19,7	1,0	1,10x + 10,3	6,9**
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	1	99,4	0,9	1,1x + 90,3	1,2*
	2	67,4	0,8	0,7x + 61,7	1,1*

Примечание: многолетняя тенденция заболеваемости статистически значима с достоверностью: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,05$.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между показателями заболеваемости по отдельным классам болезней и загрязнением атмосферного воздуха по Республике Саха (1995–2010 гг.)

Класс болезней и группа населения (1 – взрослые; 2 – дети)		Все выбросы	Твердые	Газообразные и жидкие	Диоксид серы	Оксид углерода	Оксиды азота	Углеводороды	Прочие
Инфекционные и паразитарные инфекции	1	-0,5	-0,6	-0,4	0,4	-0,3	-0,4	-0,3	-0,5
	2	-0,7	-0,7	-0,5	-0,6	-0,6	-0,2	0,2	-0,5
Новообразования	1	0,8	0,8	0,6	0,2	0,6	0,4	-0,2	0,8
	2	0,8	0,9	0,7	0,7	0,7	0,4	-0,1	0,8
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекшие иммунный механизм	1	0,6	0,7	0,5	0,4	0,4	0,4	-0,3	0,5
	2	0,5	0,6	0,4	0,3	0,3	0,4	-0,2	0,6
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	1	0,9	0,9	0,8	0,2	0,7	0,6	-0,1	0,7
	2	-0,1	0,0	-0,1	-0,3	-0,3	-0,1	-0,2	-0,2
Психические расстройства и расстройства поведения	1	0,2	0,2	0,2	0,7	0,0	0,4	-0,4	0,1
	2	0,7	0,5	0,7	0,6	0,6	0,8	0,1	0,4
Болезни нервной системы	1	-0,3	-0,3	-0,2	-0,7	0,0	-0,4	0,4	-0,2
	2	0,3	0,3	0,3	0,5	0,5	-0,1	0,3	0,4
Болезни глаза и его придаточного аппарата	1	0,6	0,7	0,4	-0,2	0,5	-0,1	-0,2	0,7
	2	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6	0,1	0,1	0,8
Болезни уха и сосцевидного отростка	1	0,5	0,6	0,4	-0,2	0,5	0,0	0,0	0,8
	2	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,0	0,2	0,6
Болезни системы кровообращения	1	0,8	0,8	0,6	0,1	0,6	0,4	-0,2	0,9
	2	0,4	0,5	0,3	0,2	0,2	0,3	-0,2	0,5
Болезни органов дыхания	1	-0,1	-0,3	0,0	-0,5	0,1	-0,3	0,4	0,0
	2	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,4	0,0	0,9
Болезни органов пищеварения	1	0,6	0,7	0,5	0,4	0,4	0,3	-0,2	0,7
	2	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,4	-0,1	0,8
Болезни кожи и подкожной клетчатки	1	0,5	0,6	0,3	0,2	0,4	-0,1	-0,1	0,6
	2	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	0,3	-0,1	0,8
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	1	0,8	0,8	0,7	0,2	0,7	0,3	-0,1	0,8
	2	0,5	0,5	0,4	0,2	0,2	0,3	-0,2	0,5
Болезни мочеполовой системы	1	0,7	0,8	0,5	0,4	0,5	0,4	-0,3	0,6
	2	0,7	0,8	0,6	0,6	0,6	0,4	-0,1	0,7
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	1	0,7	0,8	0,6	-0,2	0,7	0,3	-0,1	0,8
	2	0,7	0,8	0,6	0,6	0,6	0,3	-0,1	0,8
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	1	0,6	0,5	0,6	-0,3	0,7	0,3	0,2	0,6
	2	0,3	0,4	0,2	0,2	0,2	0,0	-0,4	0,4

Примечание: п/ж выделены статистически значимые коэффициенты корреляции ($p \leq 0,05$ при $r \geq 0,5$; $p \leq 0,01$ при $r \geq 0,6$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Республика Саха (Якутия) характеризуется высокой степенью антропогенного загрязнения атмосферного воздуха в целом, куда за период наблюдения (1995–2010 гг.) поступило 2,4 млн. тонн твердых, жидких и газообразных выбросов от стационарных источников. При этом многолетняя динамика выбросов характеризовалась статистически значимой тенденцией к росту. В структуре веществ, загрязняющих атмосферу, твердые вещества составили более одной трети от их общего количества. Среди газообразных выбросов более половины приходилось на оксид углерода ($56,0 \pm 0,5\%$). Анализ многолетней динамики заболеваемости по основным классам болезней МКБ-10 позволил установить, что практически по всем анализируемым классам заболеваний выявлен их рост. Выявленные тенденции прироста по отдельным классам болезней, как правило, носят статистически значимый характер ($p < 0,05$ или $p <$

$0,01$). Изучение корреляционных связей между показателями заболеваемости по отдельным классам болезней и техногенным загрязнением атмосферного воздуха позволило установить, что из 304 рассчитанных коэффициентов корреляции 129 (42,4 %) были статистически значимы ($p < 0,05$ или $p < 0,01$).

Проведенный регрессионный анализ между суммарной заболеваемостью и общим количеством выбросов, поступающих в атмосферу исследуемой территории, выявил, что одна тонна выбросов, попадающих в атмосферный воздух, инициирует возникновение 10,1 случаев заболеваний различной этиологии, 41,8 случаев на одну тысячу населения каждой из исследуемых групп населения.

Таким образом, полученные материалы свидетельствуют о том, что загрязнение атмосферного воздуха значимо отражается на заболеваемости населения, проживающего на территории Республики Саха (Якутия). В то же время полученные данные

следует оценивать как предварительные и по некоторым позициям неоднозначные, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований для раскрытия причинно-следственных связей между факторами загрязнения окружающей среды (атмосферного воздуха) и заболеваемостью населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авалиани С.Л., Ревич Б.А., Мишина А.Л. Роль оценки долевого вклада выбросов предприятий, находящихся за пределами исследуемой территории города, в различные виды рисков здоровью населения // Здоровье населения и среда обитания. – 2010. – № 11. – С. 41–43.
2. Данилов-Данильян В.И. Киотский протокол: критика критики // Астраханский вестник экологического образования. – 2002. – № 2. – С. 35–39.
3. Данилов-Данильян В.И. Природно-ресурсный сектор в структуре мирового хозяйства и причины глобального экономического кризиса // Вестник Российской академии наук. – 2013. – Т. 83. – № 4. – С. 291.
4. Данилов-Данильян В.И., Розенталь О.М. Стандарты и качество экологического регулирования // Стандарты и качество. – 2012. – № 4. – С. 46–50.
5. Кошечев М.Е., Галимов С.А., Зоркальцева Е.Ю., Астафьев В.А. и др. Эпидемиология туберкулеза в Иркутской области // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 138–142.
6. Ревич Б.А., Харьковская Т.Л., Кваша Е.А., Никитина С.Ю. Основные тенденции и особенности смертности городского населения арктических регионов России в 1999–2009 годах // Экология человека. – 2011. – № 8. – С. 15–24.
7. Саввинов Д.Д., Петрова П.Г., Захарова Ф.А. и др. Среда обитания и здоровье человека на Севере. – Новосибирск, «Наука», 2005. – 288 с.
8. Савилов Е.Д., Астафьев В.А. Применение непараметрических критериев статистики в эпидемиологических исследованиях // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1987. – № 11. – С. 36–38.
9. Савилов Е.Д. Теоретические аспекты управления инфекционной заболеваемости в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 1. – С. 43–46.

10. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ. Методы статистической обработки материала. – Новосибирск. «НАУКА-ЦЕНТР», 2011. – 166 с.

REFERENCES

1. Avaliani S.L., Revich B.A., Mishina A.L. The role of assessment of pro rata contribution of emissions from businesses outside the study area of the city, into various kinds of risks to public health // Health of the population and habitat. – 2010. – № 11. – P. 41–43. [in Russian]
2. Danilov-Danil'yan V.I. Kyoto Protocol: criticism of criticism // Astrakhan messenger of ecological education. – 2002. – № 2. – P. 35–39. [in Russian]
3. Danilov-Danil'yan V.I. Nature-resource sector in the structure of world economy and reasons of global economic crisis // Herald of the Russian Academy of Sciences. – 2013. – Vol. 83. – № 4. – P. 291. [in Russian]
4. Danilov-Danilyan V.I. and Rozental O.M. Standards and quality of ecological regulation // Standards and quality. – 2012. – № 4. – P. 46–50. [in Russian]
5. Koshcheyev M.E., Galimov S.A., Zorkaltseva E.Yu., Astafyev V.A., Savilov E.D. Tuberculosis epidemiology in Irkutsk region // Bulletin of Eastern-Siberian scientific center. – 2011. – № 2. – P. 138–142. [in Russian]
6. Revich B., Kharkova T., Kvasha E., Nikitina S. Dominant trends and characteristic features of mortality among urban population in russian arctic in 1999–2009 // Human Ecology. – 2011. – № 8. – P. 15–24. [in Russian]
7. Savvinov D.D., Petrov P.G., Zakharova F.A. etc. Habitat and health of the person in the north. – Novosibirsk: Science, 2005. – 288 p. [in Russian]
8. Savilov E.D. Astafjev V.A. Application of nonparametric criteria of statistics in epidemiological researches // The Magazine of microbiology, epidemiology and immunobiology. – 1987. – № 11. – P. 36–38. [in Russian]
9. Savilov E.D. Theoretical aspects of management infectious morbidity in conditions of environment pollution technogenic // Bulletin of the Siberian office of the Russian academy of medical sciences. – 2008. – № 1. – P. 43–46. [in Russian]
10. Savilov E.D. Astafjev V.A. Zhdanov S.N., Zarudnev E.A. Epidemiological analysis. Methods of statistical processing of a material. – Novosibirsk: NAUKA-TSENTR, 2011. – 166 p. [in Russian]

Сведения об авторах

Астафьев Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций (664025, Иркутск, Карла Маркса, 3; профессор кафедры эпидемиологии и микробиологии ФГБУ ДПО ИГМАПО МЗ РФ, Иркутск, м/н Юбилейный, 100, тел. 8-914-910-57-77, E-mail: astaw48@mail.ru)
Ушкарева Ольга Антоновна – руководитель ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Республике Саха (Якутия)» (677005, Республика Саха (Якутия), г. Якутск ул. Петра-Алексеяева 60/2, тел. 8 (4112) 226-370, E-mail: fguz@fguz-sakha.ru)
Семенова Наталья Павловна – преподаватель кафедры «Экология» НОУ ВПО «Сибирская академия права, экономики и управления» (664025, г. Иркутск, ул. Сурикова, д. 21, а/я 53, тел. 8-914-881-99-40, E-mail: natalya090577@mail.ru)

The information about the authors

Astafjev Victor Aleksandrovich – the doctor of medical sciences, the professor, the leading researcher of Scientific Center of family health and human reproduction problems SB RAMS, laboratory epidemiologically and socially significant infections (664025, Irkutsk, Charles Marx, 3; professor of chair of epidemiology and microbiology Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Yubileyny St., 100, ph. 8-914-910-57-77, E-mail: astaw48@mail.ru)
Ushkareva Olga Antonovna – head of Center Hygiene and Epidemiology in the Republic of Sakha (677005, Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk Peter-Alekseeva St. 60/2, ph. 8 (4112) 226-370, E-mail: fguz@fguz-sakha.ru)
Semenova Natalia Pavlovna – the teacher of Ekologiya chair of NOU VPO «Siberian Academy of the Law, Economics and Management» (664025, Irkutsk, Surikov St., 21, p.o. box 53, ph. 8-914-881-99-40, E-mail: natalya090577@mail.ru)

Б.А. Астафьев^{1, 2}, **И.Ю. Самойлова**³, **О.А. Макаров**⁴, **Н.Н. Чемезова**¹, **Е.В. Анганова**^{1, 2},
А.В. Духанина¹, **О.А. Ушкарева**⁵

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОДЫ РЕКИ ЛЕНА И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, г. Иркутск
² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава РФ, г. Иркутск
³ Управление Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), г. Якутск
⁴ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск
⁵ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Республике Саха (Якутия)», г. Якутск

В статье проанализированы результаты санитарно-эпидемиологических характеристик воды р. Лена, в том числе по показателям паразитарной безопасности и физиологической полноценности. Установлено, что неблагоприятное воздействие воды водоисточника на здоровье населения связано с ее физиологической неполноценностью, которая обусловлена низким содержанием целого ряда биологически активных элементов. Полученное значение коэффициента «полезности воды» в 47 раз ниже рекомендуемого значения.

Ключевые слова: состояние водоисточника, качество питьевой воды, влияние на здоровье населения

CHARACTERISTIC OF WATER OF THE LENA RIVER AND HEALTH OF THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

V.A. Astafev^{1, 2}, **I.Y. Samoilo**³, **O.A. Makarov**⁴, **N.N. Chemezova**¹, **E.V. Anganova**^{1, 2},
A.V. Dukhanina¹, **O.A. Ushkareva**

¹ Scientific Center of family health and human reproduction problems SB RAMS, Irkutsk
² Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk
³ Department of consumer supervision of the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk
⁴ Irkutsk State Medical University, Irkutsk
⁵ Center Hygiene and Epidemiology in the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk

In the article results of sanitary epidemiological characteristics of water of the Lena River, including on indicators of parasitic safety and physiological full value are analysed. It is established that the adverse effect of water of a water source on health of the population is connected with its physiological inferiority which is caused by the low maintenance of a number of biologically active elements. The received value of factor of "utility of water" in 47 times below recommended value.

Key words: condition of a water source, quality of drinking water, impact on the population health

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Санитарная охрана водоемов является одной из наиболее важных гигиенических проблем. Ее решение имеет основополагающее значение в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой, что является необходимой мерой профилактики заболеваемости населения, связанной с водным фактором. Антропогенное воздействие на водоемы, используемые в хозяйственно-питьевых целях, представляет реальную опасность, являясь причиной нарушения условий водопользования и, как следствие, приводит к увеличению соматической и инфекционной заболеваемости [1–5, 7, 11].

В ряде проведенных исследований, посвященных возникновению и распространению водообусловленных заболеваний, показано, что пониженное содержание в питьевой воде фтора, натрия, сухого остатка определяет ее недостаточную физиологическую полезность для профилактики заболеваний, а в ряде случаев установлена взаимосвязь между низкими показателями оптимальности питьевой воды и увеличением заболеваемости населения болезнями системы кровообращения; низким содержанием фтора и повышением уровня врожденных пороков

развития; низкой минерализацией, жесткостью воды и уровнем смертности населения от онкологических заболеваний [12–14].

В настоящее время в результате целенаправленных комплексных профилактических мероприятий происходит улучшение эпидемической ситуации по ряду форм инфекционной патологии, и, прежде всего, это относится к инфекциям, регулируемым средствами иммунопрофилактики [12]. Регистрируется определенная стабилизация заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи. В то же время регулярно возникают вспышки острых кишечных инфекций установленной и не установленной этиологии, что, прежде всего, связано с биологическим загрязнением источников водоснабжения и питьевой воды [1, 6, 13].

В России ежегодно регистрируется 30–40 млн. случаев инфекционных и паразитарных заболеваний [13]. Уровни заболеваемости на отдельных территориях РФ значительно различаются между собой. При этом Сибирский и Дальневосточный административные округа относятся к числу регионов, где регистрируются повышенные показатели заболеваемости инфекций, передающихся водным путем [8].

Таким образом, взаимосвязь качества питьевой воды и здоровья населения отмечается многими авторами, в то же время исследований, посвященных этой проблеме, явно недостаточно, что особенно актуально для северных территорий, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на территории центральной части Республики Саха (Якутия) (Хангаласский, Намский районы; г. Якутск), выбор районов обусловлен особенностями организации систем водоснабжения населения.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Источник водоснабжения изучаемых районов исследования – р. Лена и вода питьевая централизованных систем водоснабжения по санитарно-химическим, санитарно-бактериологическим, санитарно-паразитологическим и вирусологическим показателям. Распространенность и структура соматической и инфекционной заболеваемости населения изучалась по данным официальной статистической отчетности.

Были использованы Государственные доклады «О санитарно-эпидемиологической обстановке» в Российской Федерации и Республике Саха (Якутия); отчетные формы Роспотребнадзора Республики Саха (Якутия) о заболеваемости инфекций связанных с водным фактором и о качестве воды р. Лена и качестве воды питьевой; отчеты ЛПУ по форме № 12-Ф изучаемых территорий; пробы воды на бактериологические, санитарно-вирусологические и паразитологические исследования; штаммы бактерий, полученные из вод р. Лены.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе выполнения работы использовали эпидемиологические методы анализа соматической и инфекционной патологии, микробиологические, санитарно-вирусологические, санитарно-паразитологические и статистические методы исследования [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного анализа качества воды р. Лены установлено, что по санитарно-токсикологическим показателям водосточник может быть отнесен к I классу, так как содержание токсических веществ не превышает существующих гигиенических нормативов; по показателям органического загрязнения и микробиологическим показателям –

ко II классу в соответствии с ГОСТ 2761-84 и может использоваться в питьевых целях после очистки и обеззараживания. Воды маломинерализованные, по химическому составу гидрокарбонатно-кальциевые, с удовлетворительным кислородным режимом, бедны биогенными элементами. Регистрируются значения содержания нефтепродуктов, близкие к ПДК, что может послужить причиной снижения самоочищающей способности водоема.

Полученные данные свидетельствуют о сезонных изменениях качества воды водосточника по органолептическим показателям (цветность, мутность), органическому загрязнению (химическое потребление кислорода – ХПК, биохимическое потребление кислорода – БПК полное, окисляемость перманганатная), содержанию триады азота, и, в этой связи, – о снижении содержания растворенного кислорода. Наибольший уровень загрязнения приходится на паводок в мае. Второй подъем характерен для сентября.

Оценка качества питьевой воды централизованного водоснабжения изучаемых районов показала, что она не отвечает гигиеническим нормативам по органолептическим показателям и по содержанию железа. Среднее значение нестандартных проб за период с 2006–2010 годов составило 35 %. Содержание вредных химических веществ в питьевой воде централизованной системы водоснабжения изучаемых городов не превышало значения существующих гигиенических нормативов.

Возможное неблагоприятное воздействие воды водосточника на здоровье населения было оценено в соответствии с ее физиологической полноценностью. При этом использован комплексный показатель («полезности» – $K_{пол}$), учитывающий такие ингредиенты, содержание которых регламентируется с позиции поступления в организм эссенциальных элементов. К таким ингредиентам в соответствии с СанПиН 2.1.4.1116-02 относятся фтор, кальций, калий, натрий, магний и сухой остаток (табл. 1).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможном неблагоприятном воздействии воды р. Лены на здоровье населения в связи с ее физиологической неполноценностью, которая в значительной степени обусловлена низким содержанием фтора, калия и магния, а также кальция и натрия. Полученное значение коэффициента полезности воды в 47 раз ниже рекомендуемого значения.

Анализ качества воды водоемов I и II категории на соответствие нормативам СанПиН 2.1.5.980-00 «Гигиенические требования к охране поверхностных вод» за период наблюдения в целом на исследуемых

Таблица 1

Расчетные значения показателя «полезности» питьевой воды водосточника

Оценка	Фтор	Кальций	Калий	Натрий	Магний	Сухой остаток	$K_{пол}$
Рекомендуемые значения (мг/дм ³)	1	60	20	100	65	500	
Содержание веществ (мг/дм ³)	0,04	33	1,9	44	11	285	
Кратность несоответствия	25	2	10	2	6	2	47

территориях показал, что более половины проб воды (54,4 %) не соответствовали нормативам по микробиологическим параметрам. При этом в водоемах, используемых для хозяйственно-питьевых нужд, доля нестандартных составила 57,3 %, а для рекреационного водопользования 51,1 % не соответствовали микробиологическим параметрам.

Наиболее высокий среднемноголетний показатель частоты выявления нестандартных проб воды водоемов I и II категорий отмечен в Намском районе (61,4 % и 70,8 % соответственно).

Следует обратить внимание, что среднемноголетние показатели не соответствующих нормативам проб воды по указанным категориям вод в целом на исследуемой территории значительно превышали как общереспубликанские (в 1,5 раза), так и общероссийские (в 2 раза) показатели.

Особого внимания заслуживает изучение качества вод на соответствие требований **паразитарной безопасности**. Ретроспективный анализ качества воды поверхностных источников централизованного водоснабжения на исследуемых территориях показал, что пятая часть проб (19,3 %) не соответствовала санитарным требованиям по паразитологическим параметрам. При этом максимальное количество неудовлетворительных проб имело место в 2003–2004 гг. в черте г. Якутска (75,0 % и 53,3 % соответственно).

За период наблюдения вода водоемов I категории не отвечала требованиям паразитарной безопасности в 2,9 % случаев, II категории – в 5,4 %. Обращает на себя внимание тот факт, что в водоемах I и II категории несоответствие воды требованиям санитарных норм по паразитологическим показателям стало выявляться только с 2006 г. и только в г. Якутске. В то же время скрининговые исследования, проведенные в период экспедиции по р. Лене 2008 г., позволили установить, что на исследуемом участке реки вода в подавляющем большинстве случаев (90,0 %) не отвечала гигиеническим требованиям по паразитологическим показателям. При этом в районе г. Якутска не соответствовали гигиеническим нормативам 75,0 % проб, в Хангаласском и Намском районах нестандартными оказались все пробы воды. В основном, несоответствие качества воды гигиеническим нормативам было связано с наличием цист лямблий (90,0 % проб).

Наиболее характерными загрязняющими веществами поверхностных вод Республики являются нефтепродукты, фенолы, соединения меди и цинка, а основными загрязнителями – сточные воды коммунального хозяйства, речной транспорт, порты, нефтебазы, судоверфи и другие тесно связанные с флотом предприятия.

Для изучения влияния нефтепродуктов на водные экосистемы были проведены экспериментальные лабораторные исследования изменения общей численности бактерий, их биомассы на модели поверхностного водоема.

Проведенные исследования показали, что при воздействии нефтепродуктов происходят существенные количественные и качественные изменения микроорганизмов. Во всех исходных пробах воды абсолютное большинство бактерий было представ-

лено кокковыми формами. Методом прямого счета выявлено, что во всех наблюдениях имеет место снижение общей численности кокковых форм микроорганизмов и, соответственно, их биомассы.

При этом следует отметить, что по мере увеличения длительности воздействия нефтепродуктов происходило изменение структуры водного микробиоценоза – доля кокковых форм бактерий резко уменьшалась, а доля граммотрицательных микроорганизмов существенно возрастала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Вода р. Лены удовлетворяет требованиям к качеству источников водоснабжения II класса в соответствии с ГОСТ 2761-84 «Источники централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения» и может быть использована в питьевых целях после соответствующей водоподготовки.

2. Отсутствие необходимого объема водоподготовки является причиной несоответствия качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения существующим гигиеническим нормативам. Среднее значение нестандартных проб воды по органолептическим показателям за период с 2006 по 2010 годы составило 35 %.

3. Нефтепродукты, являющиеся одними из приоритетных загрязняющих веществ воды р. Лены, вызывают перестройку структуры водных микробиоценозов: снижение общей численности бактерий, их биомассы, увеличение доли аллохтонных штаммов бактерий, к числу которых относятся большинство возбудителей острых кишечных инфекций, передающихся водным путем.

4. Неблагоприятное воздействие воды источника на здоровье населения связано с ее физиологической неполноценностью, которая обусловлена низким содержанием целого ряда биологически активных элементов (фтор, калий, магний, кальций, натрий). Полученное значение коэффициента «полезности воды» в 47 раз ниже рекомендуемого значения. Потребление физиологически неполноценной питьевой воды приводит к изменению структуры заболеваемости взрослого населения изучаемых районов в сравнении с Общероссийскими показателями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анганова Е.В., Савилов Е.Д., Чемезова Н.Н., Духанина А.В. Характеристика условно-патогенных бактерий микробного сообщества реки Лены по степени доминирования и видовому разнообразию // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 5–1. – С. 184–186.
2. Астафьев В.А. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями и биологическое загрязнение окружающей среды в Сибири: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2007. – 40 с.
3. Астафьев В.А., Мамонтова Л.М., Савилов Е.Д., Рахманин Ю.А. и др. Вирусное загрязнение питьевой воды в промышленных городах Восточной Сибири // Гигиена и санитария. – 2000. – № 3. – С. 17–19.
4. Астафьев В.А., Савилов Е.Д. Внутригодная динамика заболеваемости дизентерией на фоне ее

многолетнего снижения // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1989. – № 3. – С. 114–115.

5. Астафьев В.А., Савилов Е.Д. Механизмы развития эпидемического процесса дизентерии как проявление саморегуляции паразитарных систем // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 1991. – № 1. – С. 10–13.

6. Савилов Е.Д. Теоретические аспекты управления инфекционной заболеваемости в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 1. – С. 43–46.

7. Савилов Е.Д., Анганова Е.В. Микробиологический мониторинг водных экосистем // Гигиена и санитария. – 2010. – № 5. – С. 56–58.

8. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Савченков М.Ф., Астафьев В.А. и др. Гигиеническая оценка биологического загрязнения водоемов Восточной Сибири и Севера // Гигиена и санитария. – 2008. – № 3. – С. 16–18.

9. Савилов Е.Д., Астафьев В.А. Применение непараметрических критериев статистики в эпидемиологических исследованиях // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1987. – № 11. – С. 36–38.

10. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ. Методы статистической обработки материала. – Новосибирск. «НАУКА-ЦЕНТР», 2011. – 166 с.

11. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Злобин В.И. Особенности распространения инфекционной заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи на территории Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 2. – С. 27–31.

12. Савилов Е.Д., Выборова С.А. Состояние адаптации как показатель здоровья // Гигиена и санитария. – 2006. – № 3. – С. 7–8.

13. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Савченков М.Ф., Злобин В.И. Инфекционная заболеваемость в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1996. – № 8. – С. 37–40.

14. Савилов Е.Д., Мамонтова Л.М., Анганова Е.В., Астафьев В.А. Условно-патогенные микроорганизмы в водных экосистемах Восточной Сибири и их роль в оценке качества вод // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 47–51.

REFERENCES

1. Anganova E.V., Savilov E.D., Chemezova N.N., Dukhanina A.V. The characteristics of conditional-pathogenic bacteria of microbial community of the river of Lena on degree of domination and a specific variety // Bul. VSNC SO RAMN. – 2012. – N 5–1. – P. 184–186. [in Russian]

2. Astafev V.A. A case rate acute intestinal infections and biological environmental contamination in Siberia: the dissertation author's abstract on competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences. – Irkutsk, 2007. – 40 p. [in Russian]

3. Astafev V.A., Mamontova L.M., Savilov E.D., Rakhmanin U.A. et al. Virus potable water pollution in industrial cities of Eastern Siberia // Hygiene and sanitation. – 2000. – N 3. – P. 17–19. [in Russian]

4. Astafev V.A., Savilov E.D. Intraannual dynamics of a case rate a dysentery against its long-term depression // Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology. – 1989. – N 3. – P. 114–115. [in Russian]

5. Astafev V.A., Savilov E.D. Mechanisms of development of epidemic process of a dysentery as implication of self-control of parasitogenic systems // Bul. VSNC SO RAMN. – 1991. – N 1. – P. 10–13. [in Russian]

6. Savilov E.D. Theoretical aspects of infectious disease control in technogenic pollution of the environment // Bul. VSNC SO RAMN. – 2008. – N 1. – P. 43–46. [in Russian]

7. Savilov E.D., Anganova E.V. Microbiological monitoring water ecological systems // Hygiene and sanitation. – 2010. – N 5. – P. 56–58. [in Russian]

8. Savilov E.D., Anganova E.V., Savchenkov M.F., Astafev V.A. et al. Hygienic an estimation of biological pollution of reservoirs of Eastern Siberia and the North // Hygiene and sanitation. – 2008. – N 3. – P. 16–18. [in Russian]

9. Savilov E.D. Astafjev V.A. Application of nonparametric criteria of statistics in epidemiological researches // the Magazine of microbiology, epidemiology and immunobiology. – 1987. – N 11. – P. 36–38. [in Russian]

10. Savilov E.D. Astafjev V.A. Zhdanov C.H., Zarudnev E.A. Epidemiological analysis. Methods of statistical processing of a material. – Novosibirsk: «NAUKA-TSENTR», 2011. – 166 p. [in Russian].

11. Savilov E.D., Astafev V.A., Zlobin V.I. Features spread of infectious diseases with the fecal-oral transmission in the Russian // Epidemiology and vaccination. – 2009. – N 2. – P. 27–31. [in Russian]

12. Savilov E.D., Vyborova S.A. Conditions of adaptations as a health indicator // Hygiene and sanitation. – 2006. – N 3. – P. 7–8. [in Russian]

13. Savilov E.D., Kolesnikov S.I., Savchenkov M.F., Zlobin V.I. An infectious case rate in the conditions of technogenic environmental contamination // The Bulletin of the Russian academy of medical sciences. – 1996. – N 8. – P. 37–40. [in Russian]

14. Savilov E.D., Mamontova L.M., Anganova E.V., Astafev V. A. Conditional-pathogenic microorganisms in water ecological systems the Eastern Siberia and their role in an estimation of quality of waters // Bul. VSNC SO RAMN. – 2008. – N 1. – P. 47–51. [in Russian]

Сведения об авторах

Астафьев Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций (664003, Иркутск, Карла Маркса, 3; e-mail: astaw48@mail.ru, тел. 33-34-25)

Самойлова Изабелла Юрьевна – заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия) (г. Якутск, ул. Ойунского, 9, тел.: +7(4112)35-16-45; e-mail: yakutia@14.rospotrebnadzor.ru)

Макаров Олег Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей гигиены ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, (664003 Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, 8 (395) 224-38 43, e-mail: makarov6@mail.ru)

Чемезова Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, (664003, Иркутск, Карла Маркса, 3; e-mail: chemezova_nataly@mail.ru, тел. 33-34-25).

Анганова Елена Витальевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, кафедра эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (664003, Иркутск, Карла Маркса, 3; e-mail: eva.irk@mail.ru, тел. 33-34-25).

Духанина Алла Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций (664003, Иркутск, Карла Маркса, 3; e-mail: duhanina.alla@yandex.ru, тел. 33-34-25).

Ушкарева Ольга Антоновна – руководитель ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Республике Саха (Якутия)», Якутск, ул. Петра Алексеева 60/2, тел. 8(4112)226-370, e-mail: fguz@fguz-sakha.ru).

Information about the authors

Astafev Victor Aleksandrovich – MD., Professor, Department of Epidemiology and Microbiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a leading researcher at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Research Center for Family Health, and the problems of human reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, (Irkutsk, Karla Marksa str., 3, tel. 8(3952) 33-34-25, astaw48@mail.ru).

Samoilova Isabella Yurjevna – Deputy Head of Rospotrebnadzor in the Sakha Republic (Yakutia), (Yakutsk, Oiunskogo str., 9, tel. +7(4112)35-16-45, yakutia@14.rospotrebnadzor.ru).

Makarov Oleg Aleksandrovich – MD., professor of chair of the general hygiene Irkutsk State Medical University, (Irkutsk, Krassnogo Vosstania str., 1, tel. 8 (395) 224-38-43, e-mail: makarov6@mail.ru).

Chemezova Natalia Nikolaevna – Research associate of the Institute of Epidemiology and Microbiology, Research Center for Family Health Problems and Human Reproduction, SB RAMS, (Irkutsk, Karla Marksa str., 3, tel. 8(3952) 33-34-25, chemezova_nataly@mail.ru).

Anganova Elena Vitaljevna – BD., Department of Epidemiology and Microbiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Senior researcher at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Research Center for Family Health, and the problems of human reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, (Irkutsk, Karla Marksa str., 3, tel. 8(3952) 33-34-25, e-mail: eva.irk@mail.ru).

Dukhanina Alla Vladimirovna – Senior Researcher, Institute of Epidemiology and Microbiology, Research Center for Family Health, and the problems of human reproduction, SB RAMS, (Irkutsk, Karla Marksa str., 3, tel. 8(3952) 33-34-25, duhanina.alla@yandex.ru).

Ushkareva Olga Antonovna – Head of Center Hygiene and Epidemiology in the Republic of Sakha (Yakutia), (Yakutsk, Petra Alekseeva str. 60/2, tel. 8(4112)226-370, e-mail: fguz@fguz-sakha.ru).

М.В. Табакаев, С.А. Максимов, Э.Б. Шаповалова, Г.В. Артамонова

СТРУКТУРИРОВАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЗАГРЯЗНЕНИЙ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА И ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ РАЙОНИРОВАНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
СО РАМН, г. Кемерово

Проблема загрязнения нижнего слоя атмосферы в Западной Сибири сохраняет свою актуальность более полувека. Территория города Кемерово, крупного промышленного центра с развитым углехимическим комплексом служит ярким примером антропогенной нагрузки на состояние окружающей среды и здоровье населения со своими климато-географическими, погодными и экономическими особенностями. Целью исследования явилась оценка структуры химических загрязнений за 2005–2011 гг., их взаимодействие и выделение факторов, определяющих экологическое районирование на примере г. Кемерово для выявления роли химического загрязнения на состояние здоровья населения. Проведение факторного анализа позволило выделить 2 латентных фактора, определяющих структурирование химического загрязнения территории города Кемерово в соответствии с розой ветров и химической природой загрязнителей. Показано негативное влияние химического загрязнения на состояние здоровья населения города Кемерово.

Ключевые слова: химические загрязнения, экологическое районирование, здоровье населения, промышленный центр

STRUCTURE OF AIR CHEMICAL POLLUTION AND ENVIRONMENTAL ZONING FOR HEALTH ASSESSMENT IN LARGE INDUSTRIAL CENTRE

M.V. Tabakaev, S.A. Maksimov, E.B. Shapovalova, G.V. Artamonova

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases SB RAMS, Kemerovo

The problem of contamination of the lower layer of the atmosphere in Western Siberia remains relevant more than half a century. The territory of the city of Kemerovo, a major industrial center with well-developed coal-chemical complex is an obvious example of antropotechnogenous burden on the environment and the health of the population with its climatic and geographical, weather and economic features. The aim of the study was to evaluate the structure of chemical contamination during 2005–2011 years, their interaction and the allocation of the factors that determine the ecological zoning on the example of the city of Kemerovo to identify the role of chemical pollution on the health of the population. Factor analysis revealed two latent factors that determine the structuring of chemical pollution of the city of Kemerovo, in accordance with the wind rose and the chemical nature of the contaminants. The research shows the negative influence of chemical pollution on the health of the population of the city of Kemerovo.

Key words: chemical pollution, ecological zoning, public health, industrial center

Значительное количество исследований направлено на оценку загрязнений окружающей среды городов, на обусловленность медицинских и биологических показателей от концентраций химических веществ и общего уровня загрязнения. Гигиеническая составляющая преимущественно носит описательный характер, как правило, не раскрывает проблему взаимодействия химических поллютантов между собой, а также связи их концентраций со временем года, погодными условиями, розой ветров и другими факторами, оказывающими прямое, либо опосредованное влияние.

В то же время, в ряде зарубежных исследований, приводятся данные о годовых суточных колебаниях концентраций загрязнителей друг с другом и их связь с другими факторами окружающей среды, тенденции ковариации для некоторых поллютантов. Так, например, отмечается положительная связь снижения концентраций серы диоксида (СД) и углерода оксида (УО) с низкодисперсными взвешенными веществами (ВВ), в то время как уровни азота диоксида (АД) и низкодисперсных ВВ остаются неизменными [10]. Показано, что озон и другие компоненты окислительных реакций, низкодисперсные ВВ и вторич-

ные летучие органические соединения принимают максимальные значения после полудня, вероятно в силу большей инсоляции, либо повышения температуры [9].

Ряд исследований подтверждают взаимодействие оксидов серы, азота, аминов, аммиака (Ам), с образованием новых соединений и изменений концентраций исходных [5]. Исследования особенностей уровней загрязнений атмосферного воздуха в г. Кемерово свидетельствуют о наличии «вилок» между мощностями выбросов ряда химических веществ и их концентрациями: мощность выбросов СД в 467 раз больше, чем паров серной кислоты и в 23 раза выше, чем Ам. Однако, среднегодовая концентрация СД лишь в 2,5 раза выше, чем аэрозоля серной кислоты и в 22 раза меньше, чем Ам. При этом происходит увеличение концентрации аэрозолей сульфата аммония, дополнительно образующегося за счет взаимодействия СД, аэрозолей серной кислоты и Ам [5].

Мнение, что «большинство реакций, протекающих в условиях загрязненной окружающей среды, в основном неизвестно» [2], высказанное в 70–80-х годах прошлого столетия, актуально и на сегодняшний день. В то же время, недостаточное освещение данных

вопросов затрудняет адекватную оценку влияния показателей состояния окружающей среды на здоровье человека, приводит к противоречивым результатам, трудно поддающимся логическому анализу [6].

Проблема загрязнения окружающей среды и, в частности, атмосферы являлась и является актуальной медико-биологической проблемой в Западной Сибири, начиная со второй половины прошлого века и до наших дней. С конца 70-х годов XX века Кемеровская область занимала одну из лидирующих позиций по загрязнению атмосферного воздуха не только в РСФСР, но и в СССР, а на сегодняшний день – в России. Выбросы в атмосферу области химических загрязнителей превосходят суммарный выброс окружающих Кузбасс областей вместе взятых [7]. Значительный вклад в эти выбросы вносит г. Кемерово, где более полувека интенсивно эксплуатируется мощный химический и углехимический комплекс [5]. В свою очередь, высокие антропогенные нагрузки негативно влияют на здоровье населения региона, о чем свидетельствуют высокие уровни смертности относительно показателей РФ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка структуры химических загрязнений, их взаимодействие и выделение факторов, определяющих экологическое районирование на примере г. Кемерово, что послужит основанием для выявления роли химического загрязнения на состояние здоровья населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2005–2011 гг. оценивались среднегодовые концентрации (в мг/м³) в атмосферном воздухе следующих химических веществ: углерод черный (УЧ), гидрохлорид (ГХ), Ам, СД, азота оксид (АО) и АД, УО, фенол (Фен), формальдегид (Фор), ВВ, анилин (Ан). Данные предоставлены ФБУЗ г. Кемерово по результатам взятия проб воздуха 8 стационарных постов. В зависимости от местоположения постов, концентрации химических веществ были сгруппированы в соответствии с 5 районами города: Центральный, Рудничный, Ленинский, Кировский, Заводский. Расчет направленности ветров в г. Кемерово проводился по данным государственного доклада администрации Кемеровской области [3].

При статистической обработке результатов в целях анализа структуры химических веществ по районам города и выделения латентных факторов, влияющих на данную структуру, использовался факторный анализ, метод главных компонент. Факторный анализ представляет собой совокупность методов, которые на основе объективно существующих корреляционных взаимосвязей признаков позволяют выявлять латентные (скрытые) обобщающие характеристики структуры изучаемых объектов и их свойств. Выделение факторов проводилось с помощью критерия Кайзера, то есть, значимыми признавались факторы, имеющие значение собственной дисперсии более 1,0. Для лучшей идентификации факторных нагрузок использовался варимакс нормализованный способ вращения факторов.

В целях группировки районов города по значениям факторных нагрузок использовался кластерный анализ методом древовидной кластеризации. В качестве функции расстояния между кластерами применялась Евклидова метрика, правило иерархического объединения в кластеры – метод полных связей. Для оценки значимости факторных нагрузок конкретных химических веществ в кластеризации использовался дисперсионный анализ. Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ в рамках проекта проведения научных исследований «Оценка влияния химических загрязнителей окружающей среды на медико-социальные последствия инфаркта миокарда», проект №13-0600153.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По динамике изменений концентраций химических веществ в воздухе исследуемых районов за 2005–2011 гг. определены факторные нагрузки и выделены факторы, определяющие структуру загрязнений. Структуру химических загрязнений в Центральном районе определяют 4 латентных фактора, доля влияния которых составляет: 1 фактор – 50,3 %, 2 фактор – 21,3 %, 3 фактор – 13,6 %, 4 фактор – 12,2 %. Суммарное влияние данных факторов составляет 97,4 %, причем, определяющее значение принадлежит первым двум факторам – 71,6 %. Факторные нагрузки (табл. 1) свидетельствуют о сильной прямой корреляции 1 фактора с концентрациями ГХ, Ам, Ан, и обратной – с концентрациями УЧ, УО, АО. Второй фактор прямо связан с уровнями ВВ и Фор, но обратно – с уровнем СД.

В Рудничном районе уровни химических веществ определяются 2 факторами, с долей вклада, соответственно 71,0 % и 22,8 %, суммарно – 93,9 %. Первый фактор прямо влияет на концентрации УЧ, АД, УО, Фен, и обратно – на концентрации Ам и Ан. В свою очередь, второй фактор определяет прямое влияние на ВВ и обратное – на Фор.

Ленинский район характеризуется определяющим воздействием на структуру химических веществ 2 факторов, с долей вклада 67,6 % и 32,4 % соответственно, суммарным вкладом 100,0 %. Факторные нагрузки свидетельствуют о прямой корреляции 1 фактора с концентрациями АД, УО, СД, АО, и обратной – с концентрациями Ам, Фор. Второй фактор прямо связан с уровнями ВВ и Ан, но обратно – с уровнем УЧ и Фен.

Структура химических загрязнений в Кировском районе определяется 3 латентными факторами, доля вклада которых составляет 60,2 %, 21,3 % и 12,0 % соответственно, суммарный вклад всех трех факторов достигает 93,5 %. Первый фактор прямо связан с ГХ, Ам, АО и Фен, обратно – с УЧ, УО, СД, второй фактор прямо связан с АД и обратно – с ВВ.

В Заводском районе концентрации химических веществ на 85,1 % определяются двумя факторами, с долей влияния 63,9 % и 21,1 % соответственно. Первый фактор прямо коррелирует с Ам и Фор, обратно – с УЧ, АД, АО и Фен, второй прямо связан с ГХ, обратно – с УО и ВВ.

Таблица 1

Фактические нагрузки первого и второго факторов на концентрации химических загрязнителей по районам города Кемерово

Фактор	Район	Химические вещества										
		УЧ	ГХ	АД	Ам	УО	СД	АО	ВВ	Фор	Фен	Ан
Первый	Центральный	-0,82	0,94	0,15	0,94	-0,94	-0,26	-0,96	-0,44	-0,02	0,087	0,97
	Рудничный	0,97	-	0,92	-0,89	0,93	-	-	0,2	0,42	0,95	-0,98
	Ленинский	0,47	-	0,94	-0,89	0,87	0,99	0,85	0,36	-0,73	0,19	-0,14
	Кировский	-0,94	0,92	0,06	0,98	-0,98	-0,93	0,82	-0,03	0,15	0,84	-
	Заводский	-0,92	0,6	-0,71	0,73	-0,46	-	-0,85	0,21	0,91	-0,81	-
	В среднем по г. Кемерово	0,95	-0,88	0,89	-0,81	0,97	0,39	0,67	0,84	0,13	0,048	-0,76
Второй	Центральный	0,31	0,11	-0,15	0,076	0,22	-0,92	-0,056	0,77	0,83	-0,05	0,08
	Рудничный	-0,09	-	0,07	0,405	-0,22	-	-	0,97	-0,89	0,098	0,084
	Ленинский	-0,88	-	0,33	0,46	-0,5	0,12	-0,53	0,93	0,68	-0,98	0,99
	Кировский	-0,16	-0,36	0,87	0,067	-0,09	0,103	0,17	-0,95	0,22	0,4	-
	Заводский	-0,19	0,78	-0,44	0,63	-0,85	-	0,26	-0,91	0,25	-0,25	-
	В среднем по г. Кемерово	-0,27	0,42	0,2	0,505	-0,14	-0,84	-0,62	0,42	0,92	-0,83	0,56

Таким образом, концентрации химических веществ в зависимости от района города определяются 2–4-латентными факторами, влияние первых двух из которых достигает от 76,1 до 100,0 %. В зависимости от района города, влияние факторов на направленность изменений концентраций химических веществ значительно различается. Группировка районов города по значениям факторных нагрузок 1 фактора позволила выделить два кластера (рис. 1). Первый кластер (кластерное расстояние объединения 1,87), включивший в себя Ленинский и Рудничный районы, характеризуется прямой связью 1 фактора с концентрациями УЧ, АД, УО, СД и обратной – с Ам, Ан. Напротив, второй кластер (кластерное расстояние объединения 2,94), в составе Центрального, Кировского и Заводского районов, прямо связан с концентрациями ГХ, Ам, Ан, и обратно – с УЧ, УО, СД. По ряду химических веществ влияние 1 фактора в двух кластерах противоречивое (АО, Фор, Фен), по ВВ влияния вообще не установлено.

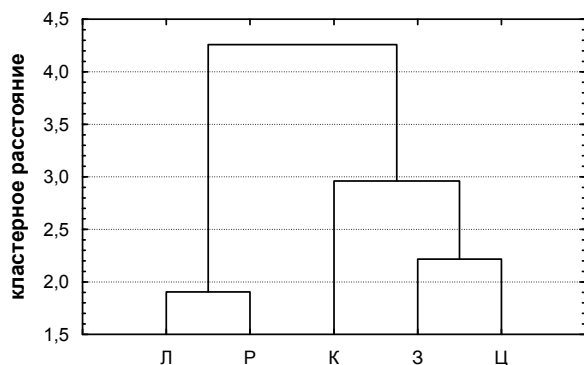


Рис. 1. Кластеры подобия районов по нагрузкам первого фактора на концентрации химических загрязнителей. Л – Ленинский район; Р – Рудничный район; К – Кировский район; З – Заводский район; Ц – Центральный район.

Группировка районов города по значениям факторных нагрузок 2 фактора показала схожую кластеризацию (рис. 2). Различия заключаются в объединении Центрального района не с Кировским и Заводским, а с Рудничным и Ленинским. Кроме того, объединение районов в кластеры отмечается при более высоких значениях кластерного расстояния (2,09 и 2,34), что свидетельствует о меньшем сходстве районов по значениям факторных нагрузок 2 фактора. Первый кластер (Кировский и Заводской районы) прямо связан с концентрацией ВВ, второй кластер (Центральный, Рудничный, Ленинский районы) – обратно. По всем другим веществам влияние 2 фактора в двух выделенных кластерах слабое и противоречивое.

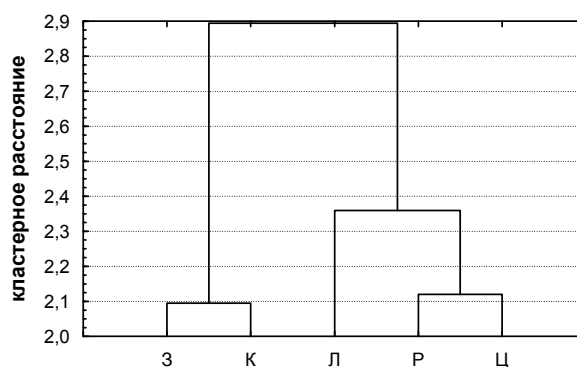


Рис. 2. Кластеры подобия районов по нагрузкам второго фактора на концентрации химических загрязнителей. Л – Ленинский район; Р – Рудничный район; К – Кировский район; З – Заводский район; Ц – Центральный район.

Результаты факторного и кластерного анализов согласуются с преобладающей направленностью ветров в г. Кемерово. Преобладание южного и юго-восточного ветров (в 2006–2011 гг. удельный вес в розе ветров 35,9 % и 22,7 % соответственно) обуславливает наветренное расположение Рудничного

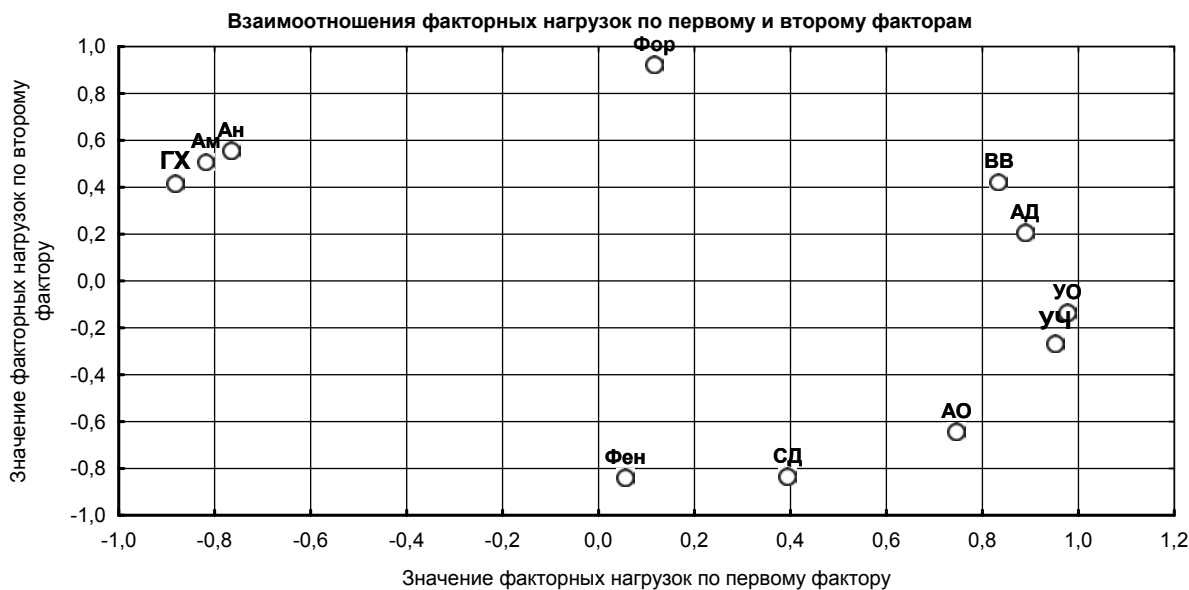


Рис. 3. Взаимоотношения факторных нагрузок по первому и второму факторам.

и Ленинского районов и подветренное – Кировского и Заводского. Центральный район занимает среднее положение. Следовательно, в Рудничном и Ленинском районах концентрации поллютантов будут определяться своими уровнями выбросов, в то время, как в Центральном, Кировском и Заводском районах – суммарным уровнем своих выбросов и выбросами с наветренной стороны. Таким образом, выделенные латентные факторы характеризуют концентрации химических веществ в районах города в том числе и со стороны преобладающей направленности ветров.

Необходимо также отметить закономерности взаимодействия первого и второго выделенных латентных факторов с концентрациями конкретных химических веществ (рис. 3). По соотношению факторных нагрузок ГХ, Ам, Ан выделяются в отдельную группу с высокими значениями обратных факторных нагрузок по 1 фактору и достаточно высокими прямыми – по 2 фактору. Примечательно, что данные химические вещества характеризуют специфические выбросы химических производств. Другую группу составляют УЧ, УО, АД, ВВ с высокими прямыми значениями факторных нагрузок по 1 фактору и незначительными – по 2 фактору. Данные химические вещества представляют собой преимущественно неспецифические продукты сгорания топлива. Следовательно, факторы, определяющие концентрации поллютантов по районам города, характеризуют, в том числе, и происхождение химических веществ.

Представленные данные имеют научный интерес в плане особенностей распределения химического загрязнения на территории города и могут в некоторой степени дополнять результаты, описывающие связь между загрязнением окружающей среды состоянием здоровья населения крупного промышленного центра.

Примером служат ранее полученные результаты анализа связи химического загрязнения и уровнем

распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения города Кемерово [4, 8]. Разделение на районы по нагрузкам первого фактора на концентрации химических загрязнителей (рис. 1) сходно с объединением районов г. Кемерово по уровню распространенности инфаркта миокарда (ИМ) среди относительно молодого населения (до 45 лет) (рис. 4). На дендрограмме отчетливо видна схожесть уровней распространенности инфаркта миокарда (ИМ) среди населения до 45 лет в Кировском, Центральном и Заводском районах, что позволяет выделить их в отдельный кластер. Ленинский располагается несколько обособленно от названных выше районов. Рудничный район образует отдельный кластер [1].

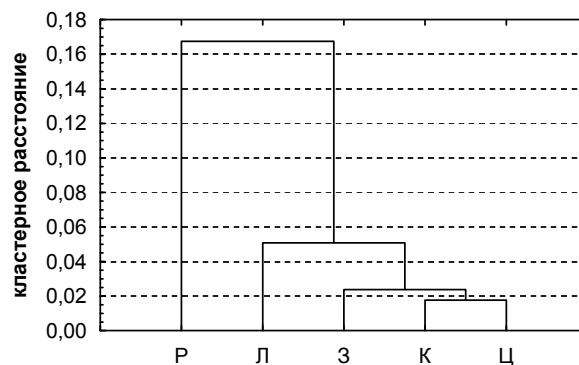


Рис. 4. Кластеры подобиия районов по уровню распространности ИМ среди относительно молодого населения (до 45 лет) города Кемерово за 2006–2010 гг. Л – Ленинский район; Р – Рудничный район; К – Кировский район; З – Заводский район; Ц – Центральный район.

Примечателен тот факт, что кластеры подобиия районов по нагрузкам второго фактора на концентрации химических загрязнителей схожи с рисунком 5, на котором представлены кластеры подобиия районов по уровню распространности ИМ среди пожилого на-

селения. Различия отмечаются лишь по Ленинскому району, можно выделить 2 кластера, общие для всех исследований: Рудничный и Центральный районы, Заводский и Кировский районы. Аналогичная ситуация наблюдается на рисунке 6: кластеры подобия районов по уровню госпитализации ИМ среди пожилого населения.

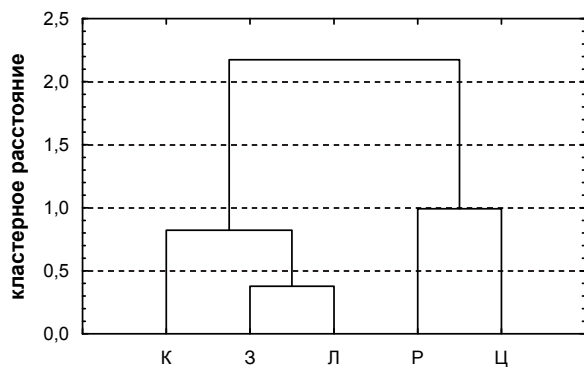


Рис. 5. Кластеры подобия районов по уровню распространенности ИМ среди пожилого населения (старше 60 лет) г. Кемерово за 2006–2010 гг. Л – Ленинский район; Р – Рудничный район; К – Кировский район; З – Заводский район; Ц – Центральный район.

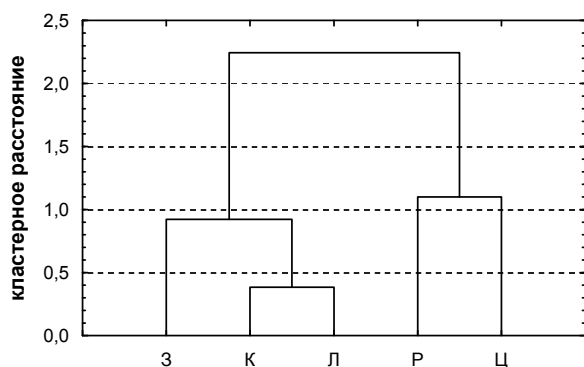


Рис. 6. Кластеры подобия районов по уровню госпитализации ИМ среди пожилого населения (старше 60 лет) г. Кемерово за 2006–2011 гг.

Небольшие различия кластеризации обусловлены зависимостью развития ИМ от нескольких одновременно действующих факторов. Это свидетельствует о более тесной связи первого латентного фактора с неблагоприятными исходами от ИМ в относительно молодой возрастной группе (до 45 лет), а второго фактора – с таковыми среди пожилого населения (старше 60 лет). При этом доля вклада загрязнения окружающей среды химическими поллютантами в развитие ИМ может варьировать.

ВЫВОДЫ

1. Структура химических загрязнителей атмосферы г. Кемерово определяется преимущественно двумя латентными факторами, доля влияния которых в зависимости от района города достигает 71,6–100,0 %.
2. Направленность влияния выделенных двух латентных факторов на концентрации химических веществ значительно различается по районам города и в целом согласуется с районированием в зависимости от преобладающих направлений ветров. Это свиде-

тельствует о весомом вкладе розы ветров в структуру и уровни концентраций химических загрязнителей.

3. Влияние выделенных латентных факторов определяет различную динамику и направленность концентраций поллютантов в зависимости от их происхождения. В частности, первый фактор отражает противоположную динамику концентраций специфических выбросов химических производств и неспецифических продуктов сгорания топлива.

4. Установлена связь загрязнения окружающей среды в урбанизированном регионе с развитой химической промышленностью в развитии патологии сердечно-сосудистой системы среди молодого населения, не подверженного воздействию общепризнанных факторов риска развития ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Г.В., Шаповалова Э.Б., Максимов С.А. и др. Окружающая среда как фактор риска развития ишемической болезни сердца в урбанизированном регионе с развитой химической промышленностью // Кардиология. – 2012. – № 10. – С. 86–90.
2. Брикард Дж. Химия окружающей среды: пер. с англ. – М.: Химия, 1982. – С. 260–276.
3. Доклад о состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области в 2012 году: Администрация Кемеровской области. – Кемерово, 2013. – 71 с.
4. Максимов С.А., Крючков Д.В., Артамонова Г.В. Первичный инфаркт миокарда и экология крупного промышленного центра // Материалы IV Съезда кардиологов СФО «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике». – Кемерово, 2011. – С. 108.
5. Михайлуц А.П., Зайцев В.И., Иванов С.В., Зубицкий Б.Д. Эколого-гигиенические проблемы городов с развитой химической промышленностью. – Новосибирск: ЦЭРИС, 1997. – 191 с.
6. Сидоренко Г.И., Кутепов Е.Н. Приоритетные направления научных исследований по проблемам оценки и прогнозирования влияния факторов риска на здоровье населения // Гигиена и санитария. – 1994. – № 8. – С. 3–5.
7. Хорошилова Л.С., Хорошилов А.В. Проблемы антропогенной экологической опасности и их решение // Вестник КемГУ. – 2009. – № 4. – С. 107–110.
8. Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Крючков Д.В. и др. Популяционные закономерности инфаркта миокарда в условиях антропогенного загрязнения // Материалы XLVII научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». – Новокузнецк, 2012. – С. 191–193.
9. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A. et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease. An update to the scientific statement from the American Heart Association // Circulation. – 2010. – Vol. 121 (21). – P. 2331–2378.
10. Wichmann H.E., Spix C., Tuch T. et al. Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany part I: role of particle number and particle mass // Research Report of Health Effects Institute. – 2000. – Vol. 98. – P. 5–86.

REFERENCES

1. Artamonova G.V., Shapovalova Je.B., Maksimov S.A. i dr. Environment as a factor of risk of development of ischemic heart disease in urbanized region with developed chemical industry // *Kardiologija*. – 2012. – № 10. – S. 86–90.
2. Brikard Dzh. Chemistry of environment: per. s angl. – M.: Himija, 1982. – S. 260–276.
3. Report on the condition and environmental protection in Kemerovo region in 2012 / Administracija Kemerovskoj oblasti. – Kemerovo, 2013. – 71 s.
4. Maksimov S.A., Krjuchkov D.V., Artamonova G.V. Initial infarction and ecology of large industrial center // *Materialy IV Sjezda kardiologov SFO «Serdechno-sosudistye zabelevanija: ot pervichnoj profilaktiki do vysokih tehnologij v povsednevnoj praktike»*. – Kemerovo, 2011. – S. 108.
5. Mihajluc A.P., Zajcev V.I., Ivanov S.V., Zubickij B.D. Ecological-hygienic problems of cities with developed chemical industry. – Novosibirsk: CJeRIS, 1997. – 191 s.
6. Sidorenko G.I., Kutepov E.N. Priority directions of researches on the problems of evaluation and prediction of influence of risk factors on the health of population // *Gigiena i sanitarija*. – 1994. – № 8. – S. 3–5.
7. Horoshilova L.S., Horoshilov A.V. Problems of antropogenic ecological danger and their solution // *Vestnik KemGU*. – 2009. – № 4. – S. 107–110.
8. Shapovalova Je.B., Maksimov S.A., Krjuchkov D.V. i dr. Population regularities of myocarial infarction in conditions of antropogenic pollution // *Materialy XLVII nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Gigiena, organizacija zdravoohraneniya i profpatologija»*. – Novokuzneck, 2012. – S. 191–193.
9. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A. et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease. An update to the scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121 (21). – P. 2331–2378.
10. Wichmann H.E., Spix C., Tuch T. et al. Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany part I: role of particle number and particle mass // *Research Report of Health Effects Institute*. – 2000. – Vol. 98. – P. 5–86.

Сведения об авторах

Табакеев Михаил Викторович – младший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, (3842) 64-42-40, tabamv@cardio.kem.ru)

Максимов Сергей Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, (3842) 64-42-40, makssa@cardio.kem.ru)

Шапвалова Эвелина Борисовна – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, (3842) 64-34-71, shapeb@cardio.kem.ru)

Артамонова Галина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, (3842) 64-45-73, artamonova@cardio.kem.ru)

Information about the authors

Tabakaev Mikhail Viktorovich – junior research officer of the laboratory of modelling of management technologies of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Sosnovy blvd., 6, 650002; tel. 8 (3842) 64-42-40, tabamv@cardio.kem.ru)

Maksimov Sergey Alekseevich – candidate of medical sciences, docent, senior research officer of the laboratory of epidemiology of cardiovascular diseases of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (makssa@cardio.kem.ru)

Shapovalova Evelina Borisovna – research officer of the laboratory of epidemiology of cardiovascular diseases of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (shapeb@cardio.kem.ru)

Artamonova Galina Vladimirovna – doctor of medical sciences, MD, professor, deputy director of the scientific work of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (artamonova@cardio.kem.ru)

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616-092.18:616.127-002:616.127-005:616.34-002:616.36-002:616.71-003.93

С.Л. Богородская, М.А. Макарова

ЛАБОРАТОРИЯ БИОХИМИИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ СО РАМН

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, г. Иркутск

В статье кратко изложена история лаборатории биохимии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН с момента создания В.И. Астафьевым Сибирского филиала ВНЦХ АМН СССР и организации групп: 1) биохимии (руководитель А.Л. Тарабрин) и 2) экспресс-диагностики и лекарственной терапии (руководитель Э.Э. Кузнецова). Основные направления научных исследований были связаны с изучением механизмов, оценкой тяжести течения и эффективности коррекции в клинике и в эксперименте ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, токсического гепатита, гиперхолестеринемии, гипертензивной болезни, воспалительных заболеваний кишечника, травм. Исследовались эффективность и механизмы: тромболитика при ОИМ, действия имозимазы при гнойных процессах, новых антибактериальных препаратов, антицитокинового лечения при ВЗК, клеточной терапии при различных патологиях. Приведены некоторые результаты работ.

Ключевые слова: история лаборатории, атеросклероз и его осложнения, эндогенная интоксикация, клеточная терапия, мембраны эритроцитов

THE BIOCHEMISTRY LABORATORY OF THE SCIENTIFIC CENTER OF RECONSTRUCTIVE AND RESTORATIVE SURGERY SB RAMS

S.L. Bogorodskaya, M.A. Makarova

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (Irkutsk)

The article briefly describes the history of the biochemistry laboratory of the Federal State Organization "Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery" SB RAMS - from organizing V.I. Astafev Siberian Branch of the All-Union Scientific Center of Surgery RAMS, and create groups: 1) biochemistry (head A.L. Tarabrin) and 2) express diagnosis and drug therapy (head E.E. Kuznetsova). The main areas of research have been associated with the study of mechanisms, assessment of severity of the correction and effectiveness in the clinic and in the experiment with coronary heart disease, acute myocardial infarction, toxic hepatitis, hypercholesterolemia, hypertension, inflammatory bowel diseases, injuries. We investigated the efficacy and mechanisms: the thrombolysis in AMI, actions imozimaza in purulent processes, new antibiotics, anti-cytokine therapy in IBD, stem cell therapy in various pathologies. Results of some studies.

Key words: history of the laboratory, atherosclerosis and its complications, endogenous intoxication, cell therapy, the membranes of red blood cells

«...полезнейшая роду человеческому медицина ...
от химии уповать должно.
... медик без довольно познания химии
совершенен быть не может...»

М.В. Ломоносов

ИСТОРИЯ

В 1982 году в организованный Всеволодом Ивановичем Астафьевым Сибирский филиал ВНЦХ АМН СССР поступили два старших научных сотрудника, кандидаты медицинских наук – Александр Львович Тарабрин и Эмма Эфраимовна Кузнецова, которые возглавили две группы: 1) биохимии и 2) экспресс-диагностики и лекарственной терапии. Затем группы получили статус лабораторий, в 2005 году они объединились в одну лабораторию биохимии, руководство которой было поручено к.б.н. Светлане Леонидовне Богородской.

Александр Львович Тарабрин – первый руководитель лаборатории биохимии, человек удивительной

интеллигентности и энциклопедических знаний. С неизменным интересом и доброжелательностью помогал решать теоретические и практические вопросы сотрудникам своей лаборатории, а также сотрудникам других подразделений и институтов. При строительстве Иркутского областного диагностического центра был привлечен к планированию и организации работы отдела лабораторной диагностики и в 1999 году назначен заведующим ультрасовременной биохимической лаборатории нового центра. В настоящее время Александр Львович Тарабрин проживает в г. Москве.

Эмма Эфраимовна Кузнецова еще при поступлении в филиал убедила В.И. Астафьева в необходимости создания группы, занимающейся решением вопросов медицины методами фундаментальной химии. В работе группы Эммы Эфраимовны участвовали и участвуют химики, медики, биологи, физики. Эмма Эфраимовна и ее сотрудники отличаются активной, плодотворной работой, бережным отношением к

полученным результатам, которые отражены в многочисленных публикациях и патентах.

Большое участие в научно-исследовательской работе лаборатории приняла пришедшая в 1996 г. опытный химик, единомышленница Э.Э. Кузнецовой, с.н.с., к.х.н. Виктория Григорьевна Горохова.

Светлана Леонидовна Богородская, получившая до поступления в институт хорошую научно-исследовательскую подготовку на кафедре физико-химической биологии биофака ИГУ и в Институте белка (г. Пущино), прошла путь от старшего лаборанта до заведующей лаборатории. Ее отличали научный энтузиазм, активная общественная позиция.

В 1983 году первыми сотрудниками группы биохимии СФ ВНЦХ АМН СССР кроме А.Л. Тарабрина и С.Л. Богородской были старшие лаборанты: выпускница биологического факультета МГУ Людмила Константиновна Писляр, выпускник санитарно-гигиенического факультета Иркутского мединститута Алексей Феоктистов. Первыми сотрудниками группы экспресс-диагностики, кроме Э.Э. Кузнецовой стали химики – старший лаборант Татьяна Ивановна Маякова; с.н.с., к.х.н. Александр Горшков; физик, инженер Сергей Алексеевич Плюснин; лаборант Лидия Иннокентьевна Ефимова.

В настоящее время сотрудники других подразделений, но проработали плодотворный период времени в лаборатории: с 1987 года Яков Леонидович Тюрюмин и Сергей Борисович Никифоров (сейчас – доктора мед. наук, с.н.с.); с 1999 г. – Бадуюев Борис Кузьмич (н.с., к.б.н.), с 2005 г. – м.н.с. Людвиг (Клинова) Светлана Николаевна.

Неизменный лаборант – Марина Юрьевна Федотова.

Современный состав: заведующая лаборатории, к.б.н. С.Л. Богородская, с.н.с., к.м.н. Э.Э. Кузнецова, с.н.с., к.х.н. В.Г. Горохова, с.н.с., к.б.н. Л.В. Родионова, м.н.с. М.А. Новикова, лаборант-исследователь М.Ю. Федотова, лаборант-стажер С.В. Горохова.

Первые научно-исследовательские работы были связаны с тромболитическим лечением больных острым инфарктом миокарда; проблемами госпитальной инфекции; исследованием состава и активности действующих компонентов лекарственных препаратов растительного и другого происхождения [8, 9, 32]. Позднее: с исследованием механизмов действия трансплантируемых фетальных и неонатальных клеток; изучением структуры и функции клеточных мембран (эритроцитов) при различных патологиях.

Руководители первых тем НИР – исследователи, с пронизательным научным виденьем, смелыми и точными планами, организаторы, учителя и вдохновители – Всеволод Иванович Астафьев, Алексей Анатольевич Рунович, Александр Семенович Коган и Евгений Георгиевич Григорьев.

НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Было показано, что динамика активности кардиоспецифических ферментов в крови больных ОИМ при лечении методом тромболитизиса чувствительно связана с эффективностью коронарного кровотока. Скорость повышения активности ферментов по-

сле тромболитизиса зависит и является показателем успешности лизиса тромба. Установлено, что продолжительность повышения активности ферментов до максимума (как и продолжительность некроза) кратна числу стенозированных коронарных артерий. То есть продолжительность и выраженность некротических процессов зависят не только от проходимости «инфаркт-связанной» коронарной артерии, но и от наличия и степени стенозирования «инфаркт-несвязанных» коронарных артерий [3, 25].

Разработан комплекс методов оценки степени тяжести эндогенной интоксикации [2].

Показана высокая диагностическая ценность высокоэффективной жидкостной хроматографии применительно к оценке катаболического синдрома, адекватности коррекции белкового обмена, эффективности детоксикации больных с гнойно-септическими осложнениями.

Создан комплекс хроматографических методов для экспресс-диагностики возбудителей хирургической инфекции и контроля эффективности антибактериальной терапии [2, 33].

Показана высокая сорбционная способность энтеросорбента полифепана при распространенном гнойном перитоните, основанная на удалении токсических продуктов ароматического строения.

Совместно с сотрудниками Иркутского института органической химии СО РАН созданы и изучены *in vitro* 2 новых противоанаэробных препарата пролонгированного действия на основе производных имидазола [13].

Рассмотрены протеолитические и сорбционные свойства препарата имозимаза относительно белков различных биосред: перитонеального экссудата, содержимого абсцессов, сыворотки крови [4].

Изучены некоторые стороны патогенеза ранних этапов образования желчных камней: дестабилизация желчи, формирование кристаллов моногидрата холестерина. Проведена клиническая апробация экстракта травы *Salsola collina pall.* [17, 30].

Как фактор риска атеросклероза изучен процесс агрегации атерогенных липопротеидов [28].

Установлено, что важным звеном патогенеза синдрома стенокардии являются нарушения транспортно-метаболических процессов, характеризующиеся изменением качественного и количественного компонентного состава сывороточных пептидов среднего молекулярного веса, уменьшением эффективной концентрации альбумина и снижением биотрансформационной функции печени [1, 14–16].

Показано, что формирование гиперхолестеринемии в крови, атеросклеротических изменений сосудов может быть ограничено методами трансплантации препаратов фетальной ткани и неонатальных клеток [16, 26, 23].

При изучении механизмов клеточной терапии на модели экспериментального адреналинового повреждения миокарда установлено кардиопротективное действие неонатальных сердечных клеток. Трансплантация ограничивала вызванные адреналином метаболические нарушения и способствовала более раннему восстановлению активности ферментов,

синтеза адаптивных белков (БТШ), транспорта ионов, энергетического обеспечения. Соответственно, формировались меньшие очаги некроза [3, 5, 6, 7, 11, 22, 23].

Установлено, что трансплантация как целых неонатальных печеночных клеток, так и их органелл ограничивала развитие патологий: экспериментальной гиперхолестеринемии и токсического повреждения печени. Наиболее выраженное корректирующее действие на показатели липидного обмена, активность метаболических процессов в ткани печени оказывали ядра клеток (очевидно, за счет усиления процессов синтеза адаптивных белков) [24]. Отмечено, что клеточные препараты способствовали более благоприятному системному результату: поддерживая метаболизм и функцию клеток печени, трансплантация сдерживала как повреждение самой печени, так и нарушение метаболических процессов в зависящих от нее органах и тканях.

Изучаются взаимосвязь изменений структурно-метаболических повреждений клетки (на модели эритроцита) с нарушением ее функциональной активности и установлением новых сторон патогенеза некоторых патологий. Выявлены характерные нарушения структуры и функции мембран и гликокаликса эритроцитов у больных в различные периоды течения язвенного колита, болезни Крона, у больных стенокардией напряжения и гипертонической болезнью [10, 12, 18, 29].

Изучается роль митохондрий в механизме атеросклероза на модели гиперхолестеринемии [27].

Исследуются механизмы репаративной регенерации на моделях хирургической и травматологической патологии на уровне исследования экспрессии генов, гормональной активности, интенсивности метаболических процессов [19, 31].

Изучаются закономерности и механизмы изменений нейро-иммуно-эндокринной регуляции при дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника. По ряду показателей (параметрам минерального обмена, белкам острой фазы, гормональному профилю) оценивается состояние систем гомеостаза у больных со стенозами позвоночного канала (более благоприятное) и рубцово-спаечными эпидуритами (менее благоприятное) [20, 21].

В течение последних лет сотрудники лаборатории участвовали в выполнении тем НИР: «Патогенетические механизмы клеточного повреждения и системной воспалительной реакции при воспалительных заболеваниях толстой кишки» (руководитель: чл.-корр. РАМН, профессор Е.Г. Григорьев, 2009–2012 гг.). «Состояние реактивных свойств сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных с патологией сердечно-сосудистой системы» (рук., д.м.н., профессор Ю.И. Пивоваров, 2011–2012 гг.). «Влияние компонентов клеточного трансплантата на репаративные процессы при атеросклерозе. Исследование механизмов действия» (рук., д.м.н., профессор А.А. Рунович, д.м.н. Т.Е. Курильская, 2006–2010 гг.). «Патогенетические механизмы формирования органной недостаточности при вмешательствах на паренхиматозных органах живота и технологии ее оценки, прогнозирования,

хирургической профилактики и коррекции» (рук., д.м.н., профессор К.А. Апарцин, 2007–2010 гг.). «Фундаментальные и прикладные аспекты регуляции процесса репаративной регенерации на моделях хирургической и травматологической патологии» (рук., д.м.н. М.Г. Шурыгин, 2010–2012 гг.). «Изучение закономерностей реакций нервной, сердечно-сосудистой системы и неспецифических реакций организма при дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника (сколиозы, остеохондрозы) при хирургическом и консервативном лечении» (рук., д.м.н. В.А. Сороковиков, 2007–2012 гг.). «Закономерности и механизмы адаптивного управления организмом в условиях травматической болезни» (рук., д.м.н., проф. Сидорова Г.В.; д.м.н., профессор Бочаров С.Н., 2009–2012 гг.). «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии» (рук., д.м.н., проф. Ильичева Е.А., 2013–2015 гг.).

За период работы в лаборатории сотрудники стали авторами и соавторами:

4 монографий, более 120 статей в местной и центральной печати, более 270 тезисов докладов; около 30 авторских свидетельств на изобретения и патентов.

За историю лаборатории защищены 5 кандидатских диссертаций (Богородская С.Л., Маякова Т.И., Никифоров С.Б., Тюрюмин Я.Л., Бадурев Б.К.).

Выполнены биохимические фрагменты 40 докторских и кандидатских работ сотрудников научного центра, 17 диссертаций аспирантов и преподавателей ИГМАПО, двух кандидатских диссертации сотрудников ИГМУ.

Сотрудники занимаются наставнической работой, руководят курсовыми и дипломными работами студентов биофака ИГУ, читают лекции на циклах повышения квалификации врачей-лаборантов.

За успехи в научно-исследовательской работе сотрудники награждались грамотами СО РАМН, ВСНЦ СО РАМН, являлись победителями конкурсов на лучшее представление своих работ на конференциях молодых ученых (С.Н. Людвиг (Клинова), лауреатами премии Иркутского комсомола им. М. Янгеля (С.Л. Богородская), вручен грант Д. Сороса (Т.И. Маякова, Э.Э. Кузнецова). За особый вклад в развитие города Иркутска Э.Э. Кузнецова награждена юбилейной медалью «В память 350-летия Иркутска».

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т.В., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. ВЭЖХ антипирина – метод экспресс-диагностики функциональной активности монооксигеназной системы печени человека // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 1. – С. 10–11.
2. Апарцин К.А., Бойко Т.Н., Гольдберг О.А., Григорьев Е.Г. и др. Хирургия послеоперационного перитонита / под редакцией Е.Г. Григорьева, А.С. Когана. – Иркутск, 1996. – 216 с.
3. Богородская С.Л. Зависимость динамики кардиоспецифических ферментов от эффективности коронарного кровотока при лечении больных острым инфарктом миокарда методом внутрикоронарного

тромболизиса: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Иркутск, 1993. – 30 с.

4. Богородская С.Л., Гоманенко Г.В., Малышев А.В. Действие протеолитического препарата имозимазы на нативные белки сыворотки крови и других биосред // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2001. – № 2. – С. 43–46.

5. Богородская С.Л., Клинова С.Н., Голубев С.С., Зарицкая Л.В. и др. АТФ-азная активность и уровень ионов в сердечной ткани при экспериментальном адреналиновом повреждении и проведении клеточной трансплантации // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 158–160.

6. Богородская С.Л., Клинова С.Н., Гутник И.Н., Пивоваров Ю.И. и др. Оценка энергетических показателей миокарда при моделировании адреналинового повреждения в условиях клеточной трансплантации // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2009. – № 3. – С. 154–156.

7. Богородская С.Л., Клинова С.Н., Микашова М.Б., Голубев С.С., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Рунович А.А. Трансплантация ксеногенных кардиомиоцитов при экспериментальном адреналиновом повреждении миокарда: Ферментативная активность и морфологические параметры // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2008. – № 3. – С. 132–135.

8. Гусарова Н.К., Кузнецова Э.Э., Арбузова С.Н., Шайхутдинова С.И. и др. Синтез и антибактериальная активность галогенидов трис(органилпиридинио) этилфосфорилата // Химико-фармацевтический журнал. – 1994. – № 9. – С. 37.

9. Иванова Н.В., Шишко А.А., Горохова В.Г., Кошилев Н.А. и др. Воздействие высоковольтных разрядов на водно-щелочные суспензии гидролизного лигнина // Доклады Академии наук. – 1995. – Т. 343, № 4. – С. 486–488.

10. Ким А.Д., Коротаева Н.С., Чашкова Е.Ю., Кузнецова Э.Э. и др. Интестинотоксическая интоксикация – фактор развития и поддержания хронической анемии смешанного генеза у пациентов с язвенным колитом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5. – С. 62–68.

11. Клинова С.Н., Богородская С.Л., Курильская Т.Е., Пивоваров Ю.И. и др. Динамика адениловых нуклеотидов в раннем периоде инфаркта миокарда и при его коррекции клеточной трансплантацией // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2009. – Т. 86, № 3. – С. 38–41.

12. Коротаева Н.С., Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э., Чашкова Е.Ю. ЯМР-спектроскопия мембран эритроцитов у больных с болезнью Крона // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2008. – Т. 77, № 2. – С. 13–16.

13. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Андреева Т.А., Жилкина Н.И. и др. Высокоэффективная жидкостная хроматография пролонгированного метронидазола – метропола // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 8. – С. 47–48.

14. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Горохов А.Г., Рунович А.А. Комплекс методов оценки степени тяжести эндотоксической интоксикации // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 2. – С. 169–170.

15. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Горюнов А.Г., Скворцова С.С. и др. Связывающая способность альбумина у больных распространенным гнойным перитонитом // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2001. – Т. 14, № 2. – С. 48.

16. Кузнецова Э.Э., Никифоров С.Б., Кузнецов Н.П. Функциональное состояние печени у больных коронарным атеросклерозом после проведения трансплантации комплекса фетальных тканей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 125, № 1. – С. 154–155.

17. Никифоров С.Б., Семенов А.А., Сырчина А.И. Влияние водного экстракта надземной части *Salsola collina* pall. на распределение холестерина между фракциями липопротеидов сыворотки крови кроликов при экспериментальном холелитиазе // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 10. – С. 27.

18. Пивоваров Ю.И., Кузнецова Э.Э., Корякина Л.Б., Горохова В.Г. и др. Реакция мембраны эритроцитов у больных стенокардией напряжения и гипертонической болезнью при кратковременной ишемии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 2. – С. 39–45.

19. Родионова Л.В., Дмитриева Л.А., Белохвостикова Т.С., Тараненко Е.Н. Взаимосвязь показателей иммунного статуса и минерального обмена у больных с травмами длинных костей, неосложненными и осложненными посттравматическим остеомиелитом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 37.

20. Родионова Л.В., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А., Скляренко О.В. Сравнительная характеристика содержания белков острой фазы и показателей минерального обмена в сыворотке крови больных с рубцово-спаечными эпидуритами и стенозами позвоночного канала // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4–1. – С. 157–160.

21. Родионова Л.В., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А., Скляренко О.В. и др. Секреция гормонов гипофиза, половых желез и надпочечников у пациентов с послеоперационными рубцовоспаечными эпидуритами // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2–1. – С. 76–81.

22. Рунович А.А., Бадугев Б.К., Богородская С.Л., Боровский Г.Б. и др. Влияние ксеногенных неонатальных кардиомиоцитов на индукцию белков теплового шока при катехоламиновом повреждении миокарда в эксперименте // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 3. – С. 150–151.

23. Рунович А.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Богородская С.Л. и др. Атеросклероз и клеточная терапия / под ред. А.А. Руновича, Ю.И. Пивоварова, Т.Е. Курильской. – Иркутск, 2005. – 298 с.

24. Рунович А.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С. и др. Защитный эффект трансплантации ядер клеток неонатальной печени на модели острого токсического гепатита // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2012. – № 2. – С. 92–97.

25. Способ определения числа стенозированных коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда после успешной тромболитической терапии: авторское свидетельство на изобретение №

1805399 SU: МПК А1G01 N33/68 / Богородская С.Л., Рунович А.А., Атаманов С.А.; заявитель: Научно-исследовательский институт хирургии Восточно-Сибирского филиала СО АМН СССР - № 4857174/14, заявл. 08.08.1990; опубл. 30.03.1993. Бюл. № 12.

26. Средство для коррекции гиперлипидемии. Патент № 2112525 RU: МПК А61K35/48, А61K35/48, А61K35/407 / Рунович А.А., Курильская Т.Е., Гольдберг О.А., Тарабрин А.Л., Никифоров С.Б., Стрекаловский Д.В.; заявитель Институт хирургии ВСНЦ СО РАМН; патентообладатель Институт хирургии ВСНЦ СО РАМН. - № 95112970/14, заявл. 20.07.1995; опубл. 10.06.1998.

27. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Пушкарев Б.Г., Клименков И.В. и др. Механизмы формирования митохондриальной дисфункции клеток сосудов под воздействием перекисно-модифицированных липопротеидов низкой плотности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2010. - № 1. - С. 48-51.

28. Тарабрин А.Л. Метод определения агрегационной способности атерогенных липопротеинов в сыворотке крови // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: тезисы итоговых работ. - Иркутск, 1994. - С. 184-186.

29. Чашкова Е.Ю., Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э., Коротаева Н.С. и др. Структурно-функциональные нарушения клеточной мембраны эритроцита при болезни Крона // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - № 5. - С. 21-27.

30. Чупин С.П., Никифоров С.Б., Тюрюмин Я.Л., Грицких Г.Л. Новые подходы к ранней диагностике, патогенезу и лечению холестеринового холелитиаза. - М.: МАИ, 1994. - 173 с.

31. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Родионова Л.В., Лебедев В.Ф. и др. Карбоангидраза как маркер активности остеокластов при репарации зоны перелома длинной кости // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 5-2. - С. 120-122.

32. Danilov A.F., Lukomskaya N.Y., Pershina L.I., Magazanik L.G. et al. Relationship between Structure and Activity Toward Cholinergic Systems of α,ω -bis(trimethylammoniummethyl) oligodimethylsiloxanes // Доклады Академии наук. - 1982. - Т. 265. - С. 228.

33. Mayakova T.I., Kuznetsova E.E., Kovaleva M.G., Plyusnin S.A. Gas Chromatographic-mass spectrometric study of lipids and rapid diagnosis of mycobacterium tuberculosis // Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences. - 1995. - Т. 672, № 1. - С. 133-137.

REFERENCES

1. Andreeva T.V., Kuznecova Je.Je., Gorohova V.G. HPLC of antipirine - method of express-diagnostics of functional activity of monooxygenase system of human liver // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. - 2000. - Т. 34, № 1. - С. 10-11.

2. Aparcin K.A., Bojko T.N., Gol'dberg O.A., Grigor'ev E.G. i dr. Surgery of chonical peritonitis / pod redakciej E.G. Grigor'eva, A.S. Kogana. - Irkutsk, 1996. - 216 s.

3. Bogorodskaja S.L. Dependence of dynamics of cardiospecific enzymes on the effectiveness of coronar bloodflow at the treatment of patients with acute myocardial infarction by the method of intracoronar thromboclasia: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. - Irkutsk, 1993. - 30 s.

4. Bogorodskaja S.L., Gomanenko G.V., Malyshev A.V. Effect of proteolytic imozimaze preparation on native blood serum albumens and other biomediums // Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk. - 2001. - № 2. - С. 43-46.

5. Bogorodskaja S.L., Klinova S.N., Golubev S.S., Zarickaja L.V. i dr. AT-phase activity and level of ions in cardial tissue at the experimental adrenaline injure and realization of cell transplantation // Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Irkutsk). - 2010. - Т. 97, № 6. - С. 158-160.

6. Bogorodskaja S.L., Klinova S.N., Gutnik I.N., Pivovarov Ju.I. i dr. Estimation of energetical indices of myocardium at the modelling of adrenaline injure in conditions of cell transplantation // Kletochnye tehnologii v biologii i medicine. - 2009. - № 3. - С. 154-156.

7. Bogorodskaja S.L., Klinova S.N., Mikashova M.B., Golubev S.S., Pivovarov Ju.I., Kuril'skaja T.E., Runovich A.A. Transplantation of xenogenic of cardiomyocytes at the experimental edrenaqline injure of myocardium: Enzyme activity and morphological parameters // Kletochnye tehnologii v biologii i medicine. - 2008. - № 3. - С. 132-135.

8. Гусарова Н.К., Кузнецова Э.Э., Арбузова С.Н., Шайхутдинова С.И. и др. Синтез и антибактериальная активность галогенидов трис(органилпиридинио) этилфосфорила // Химико-фармацевтический журнал. - 1994. - № 9. - С. 37.

9. Ivanova N.V., Shishko A.A., Gorohova V.G., Koshilev N.A. i dr. Influence of high-voltage discharges on water-alkaine suspentions of hydrolysis lignine // Doklady Akademii nauk. - 1995. - Т. 343, № 4. - С. 486-488.

10. Kim A.D., Korotaeva N.S., Chashkova E.Ju., Kuznecova Je.Je. i dr. Intestinogenic intoxication - factor of development and maintenance of chronic anemia of mixed genesis in patients with ulcerous colitis // Bjulleten' VSNC SO RAMN. - 2010. - № 5. - С. 62-68.

11. Klinova S.N., Bogorodskaja S.L., Kuril'skaja T.E., Pivovarov Ju.I. i dr. Dynamics of adenile nucleotides in early period of myocardial infarction and at its correction with cell transplantation // Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Irkutsk). - 2009. - Т. 86, № 3. - С. 38-41.

12. Korotaeva N.S., Gorohova V.G., Kuznecova Je.Je., Chashkova E.Ju. NMR-spectroscopy of membranes of erythrocyte in patients with Crohn's disease // Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Irkutsk). - 2008. - Т. 77, № 2. - С. 13-16.

13. Kuznecova Je.Je., Gorohova V.G., Andreeva T.A., Zhilkina N.I. i dr. High-effective liquid chromatography of prolonged metronidazole - metropole // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. - 2000. - Т. 34, № 8. - С. 47-48.

14. Kuznecova Je.Je., Gorohova V.G., Gorohov A.G., Runovich A.A. Complex of methods of estimation of degree of gravity of endogenous intoxication // Fundamental'nye issledovaniya. – 2004. – № 2. – S. 169–170.
15. Kuznecova Je.Je., Gorohova V.G., Gorjunov A.G., Skvorcova S.S. i dr. Adhesive ability of albumen in patients with disseminated purulent peritonitis // Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Tomsk). – 2001. – T. 14, № 2. – S. 48.
16. Kuznecova Je.Je., Nikiforov S.B., Kuznecov N.P. Functional condition of liver in patients with coronary atherosclerosis after transplantation of complex of fetal tissues // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – 1998. – T. 125, № 1. – S. 154–155.
17. Nikiforov S.B., Semenov A.A., Syrchina A.I. Influence of water extract of overground part of *Salsola collina pall.* on distribution of cholesterol between fractions of lipoproteins of rabbits' blood serum at experimental cholelithiasis // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. – 2002. – T. 36, № 10. – S. 27.
18. Pivovarov Ju.I., Kuznecova Je.Je., Korjakina L.B., Gorohova V.G. i dr. Reaction of membranes of erythrocytes in patients with exertional angina and essential hypertension at short-term ischemia // Tromboz, gemostaz i reologija. – 2013. – № 2. – S. 39–45.
19. Rodionova L.V., Dmitrieva L.A., Belohostikova T.S., Taranenko E.N. Interrelation of indices of immune status and mineral exchange in patients with long bones injuries non-complicated and complicated with posttraumatic osteomyelitis // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. – 2005. – № 6. – S. 37.
20. Rodionova L.V., Koshkareva Z.V., Sorokovikov V.A., Skljarenko O.V. Comparative characteristics of contents of acute phase albumens and indices of mineral exchange in blood serum of patients with cicatricial-comissural epiduritis and cerbebran canal stenosis // Bjulleten' VSNC SO RAMN. – 2011. – № 4–1. – S. 157–160.
21. Rodionova L.V., Koshkareva Z.V., Sorokovikov V.A., Skljarenko O.V. i dr. Secretion of hormones of hypophysis, sexual glands and adrenals in patients with postoperative cicatricial-comissural epiduritis // Bjulleten' VSNC SO RAMN. – 2013. – № 2–1. – S. 76–81.
22. Runovich A.A., Baduev B.K., Bogorodskaja S.L., Borovskij G.B. i dr. Influence of xenogenic neonatal cardiomyocytes on the induction of albumens of heat stress at catecholamine injury of myocardium in experiment // Sovremennye naukoemkie tehnologii. – 2004. – № 3. – S. 150–151.
23. Runovich A.A., Pivovarov Ju.I., Kuril'skaja T.E., Bogorodskaja S.L. i dr. Atherosclerosis and cell therapy / pod red. A.A. Runovicha, Ju.I. Pivovarova, T.E. Kuril'skoj. – Irkutsk, 2005. – 298 s.
24. Runovich A.A., Pivovarov Ju.I., Kuril'skaja T.E., Sergeeva A.S. i dr. Protective effect of transplantation of cells nucleus of neonatal liver on the model of acute toxic hepatitis // Kletochnye tehnologii v biologii i medicine. – 2012. – № 2. – S. 92–97.
25. Method of determination of number of stenosed coronary arteries in patients with acute myocardial infarction after successful thrombolytic therapy: avtorskoe svidetel'stvo na izobrenenie № 1805399 SU: MPK A1G01 N33/68 / Bogorodskaja S.L., Runovich A.A., Atamanov S.A.; zajavitel': Nauchno-issledovatel'skij institut hirurgii Vostochno-Sibirskogo filiala SO AMN SSSR – № 4857174/14, zajavl. 08.08.1990; opubl. 30.03.1993. Bjul. № 12.
26. Method of correction of hyperlipidemia. Patent № 2112525 RU: MPK A61K35/48, A61K35/48, A61K35/407 / Runovich A.A., Kuril'skaja T.E., Gol'dberg O.A., Tarabrin A.L., Nikiforov S.B., Strekalovskij D.V.; zajavitel' Institut hirurgii VSNC SO RAMN; patentoobladatel' Institut hirurgii VSNC SO RAMN. – № 95112970/14, zajavl. 20.07.1995; opubl. 10.06.1998.
27. Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Pushkarev B.G., Klimenkov I.V. i dr. Mechanisms of formation of mitochondrial dysfunction of cells of vessels under the influence of lipoproteins of low density // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. – 2010. – № 1. – S. 48–51.
28. Tarabrin A.L. Method of determination of agregation ability of atherogenic lipoproteins in blood serum // Aktual'nye voprosy rekonstruktivnoj i vosstanovitel'noj hirurgii: tezisy itogovyh rabot. – Irkutsk, 1994. – S. 184–186.
29. Chashkova E.Ju., Gorohova V.G., Kuznecova Je. Je., Korotaeva N.S. i dr. Structural-functional disorders of cell membrane of erythrocyte at Crohn's disease // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. – 2009. – № 5. – S. 21–27.
30. Chupin S.P., Nikiforov S.B., Tjurjumin Ja.L., Grickih G.L. New approaches to early diagnostics, pathogenesis and treatment of cholesterol cholelithiasis. – M.: MAI, 1994. – 173 s.
31. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Rodionova L.V., Lebedev V.F. i dr. Carboanhydrase as a marker of activity of osteoclasts at the reparation of long bone fracture zone // Bjulleten' VSNC SO RAMN. – 2012. – № 5–2. – S. 120–122.
32. Danilov A.F., Lukomskaya N.Y., Pershina L.I., Magazanik L.G. et al. Relationship between Structure and Activity Toward Cholinergic Systems of α, ω -bis(trimethylammoniummethyl) oligodimethylsiloxanes // Доклады Академии наук. – 1982. – Т. 265. – С. 228.
33. Mayakova T.I., Kuznetsova E.E., Kovaleva M.G., Plyusnin S.A. Gas Chromatographic-Mass spectrometric Study of Lipids and Rapid Diagnosis of Mycobacterium Tuberculosis // Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences. – 1995. – Т. 672, № 1. – С. 133–137.

Сведения об авторах

Богородская Светлана Леонидовна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией биохимии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов революции, д. 1, т. 89642183754, sbogorodskaya@mail.ru)

Макарова Маргарита Арсентьевна – заведующая научно-организационным отделом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов революции, д. 1, т. 89149137027, oorgotdel@gmail.com)

Сведения об авторах

Bogorodskaya Svetlana Leonidovna – candidate of medical sciences, chief of the laboratory of biochemistry of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1, 664003; e-mail: sbogorodskaya@mail.ru)

Makarova Margarita Arsentievna – chief of scientific-organizing department of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1, 664003; e-mail: oorgotdel@gmail.com)

В.П. Ильин¹, Е.И. Андаев¹, С.В. Балахонов¹, А.К. Носков¹, А.О. Туранов²

**АЛГОРИТМ КЛАССИФИКАЦИИ МУНИЦИПАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ СУБЪЕКТА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ОСНОВАННЫЙ НА ОЦЕНКЕ ДОВЕРИТЕЛЬНОГО
ИНТЕРВАЛА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ВИРУСНЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ
(НА ПРИМЕРЕ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ)**

¹ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Иркутск

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае» Роспотребнадзора, г. Чита

Алгоритм классификации муниципальных образований (МО) основан на оценке доверительного интервала средней многолетней заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ) как интегрального показателя территории по эколого-эпидемиологическим характеристикам и активности природных и антропогенных очагов иксодовых клещей. Показано, что десятилетие является достаточным сроком для выявления эпидемиологических закономерностей. Распределение по группам МО является устойчивой характеристикой заболеваемости КВЭ на 95 % уровне доверительной вероятности.

Ключевые слова: заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом, классификация муниципальных территорий, устойчивое распределение, вероятность перехода

**ALGORITHM CLASSIFICATION OF MUNICIPAL UNIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION
REGION BASED ON A CONFIDENTIAL INTERVAL ESTIMATION OF TICK-BORNE
ENCEPHALITIS VIRUS INCIDENCE (TRANSBAIKALIAN KRAI AS AN EXAMPLE)**

V.P. Iljin¹, E.I. Andaev¹, S.V. Balakhonov¹, A.K. Noskov¹, A.O. Turanov²

¹ Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, Irkutsk

² Center of Hygiene and Epidemiology in Transbaikalian Krai of Rospotrebnadzor, Chita

The algorithm of classification of municipal unions (MU) is based on definition of a confidential interval of average long-term tick-borne encephalitis virus (TBE) sickness rate, as a quantitative integrated indicator of an epidemiological situation at the territory. It is proved that a decade is a sufficient period to reveal the patterns that can be transferred to general totality and facilitate realization of MU classification. Distribution by MU groups is a steady characteristic of TBE morbidity at MU territories by decades in 95 % a confidential interval.

Key words: tick-borne encephalitis virus sickness rate, classification of the municipal territories, steady distribution, probability of transition

ВВЕДЕНИЕ

Природно-очаговые инфекции, к которым относится и клещевой вирусный энцефалит (КВЭ), представляют серьезную проблему для здоровья населения России, учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора. За последние 50 лет число субъектов Российской Федерации (РФ), в которых регистрируется заболеваемость КВЭ, возросло с 37 до 47. В 2012 г. эндемичными по КВЭ признаны территории 1104 муниципальных образований (МО) в 47 субъектах РФ [6]. Возрастание числа эндемичных МО связано, в частности, с существенным сокращением широкомасштабных акарицидных обработок, что привело к самовосстановлению численности переносчиков КВЭ, активизации ранее существовавших, а также образованию новых природных и антропогенных очагов (Злобин В.И., 2002; Коренберг Э.И., 2007; Онищенко Г.Г., 2011).

В структуре общероссийской заболеваемости КВЭ Сибирский федеральный округ занимает ведущее место с 48,0 % случаев, на трех последующих местах с суммарным значением 47,2 % расположились Приволжский – 17,4 %, Уральский – 17,0 % и Северо-Западный – 12,8 % округа. Суммарная заболеваемость на территориях остальных федеральных округов составила менее 5 %.

Известно, что высокая заболеваемость КВЭ тесно сопряжена с активностью природных и антропогенных очагов КВЭ, которые в значительной мере обуславливают уровни, периодические подъемы и спады заболеваемости как на территориях МО, так и в целом по РФ. Антропогенная трансформация окружающей среды, изменения экологии возбудителя, «хозяина» и переносчика вируса клещевого энцефалита в природных биотопах, а также расширение зоны обитания основных резервуаров вирусов и формирование антропогенных очагов иксодовых клещей в городских парках, скверах обусловили эколого-эпидемиологические особенности этих инфекций в современных условиях. Установлено, что у людей различных социальных и профессиональных групп, проживающих на территориях очагов и контактирующих в той или иной степени с возбудителем клещевого энцефалита, наблюдаются разнообразные ответные биологические реакции от формирования иммунитета, стертых клинических проявлений до тяжелого течения болезни и летальных исходов. Изучение молекулярной биологии вируса клещевого энцефалита позволило ряду исследователей предположить, что изменения клинического течения клещевого энцефалита связаны, в первую очередь,

с эволюционными преобразованиями генома возбудителя и соответственно антигенной структуры, иммуногенных свойств вируса и других важных в патогенезе КВЭ свойств вируса. Все многообразие изменений природных и антропогенных очагов, биологии возбудителя, переносчика и хозяина, эколого-эпидемиологических условий и клинических проявлений КВЭ отражают собой единый процесс эволюции природно-очаговой инфекции (Злобин В.И., Горин О.З., 1996; Иерусалимский А.П., 2001; Злобин В.И., 2002).

Таким образом, вышеприведенные работы позволяют к значимым факторам риска заболеваемости КВЭ населения МО наряду с частотой, длительностью пребывания в очаге инфекции человека, резистентностью и реактивностью его организма, отнести особенности географического расположения района, численность, активность, вирусофорность иксодовых клещей и их прокормителей.

Учитывая, что заболеваемость КВЭ является многофакторной проблемой, и, как правило, ни один из факторов риска не имеет преобладающего значения, мы вправе, при исследовании на региональном уровне, принять модель нормального распределения, допускающего применение параметрических методов анализа и обосновывающего возможность переноса выявленных закономерностей на генеральную совокупность. Вышеназванные факторы на огромной территории Забайкальского края распределены неравномерно, встречаются в разнообразных сочетаниях, формируют неодинаковый эпидемиологический риск и, как следствие, могут приводить к различной по уровням заболеваемости КВЭ населения муниципальных образований. Поэтому, заболеваемость КВЭ на территориях МО, близкая по структуре и уровням, имеющая статистически существенную сопряженность с соответствующими эколого-эпидемиологическими характеристиками территорий, представляет собой количественную интегральную оценку территории МО по опасности заболеваемости КВЭ. На этом основании каждому МО можно сопоставить интегральный показатель и провести классификацию МО в группы по следующему правилу. В группу объединяются МО с близкими значениями заболеваемости КВЭ, а МО со значимо различными уровнями заболеваемости КВЭ относятся к разным группам. При этом важную методическую роль для проведения классификации играют число групп, численность объектов в выборке и длительность периода наблюдений.

Таким образом, группировка муниципальных территорий позволяет формировать стратегию профилактики на уровне групп, имеющих общий вектор факторов эпидемиологического риска, и применять оптимальный объем профилактических мероприятий, направленных на причины (факторы), выявленные хотя бы в одном МО из группы.

Основная цель заключается в обосновании десятилетнего временного периода как достаточного для выявления эпидемиологических закономерностей и разработки для субъекта РФ алгоритма классификации МО по значениям годовой заболеваемости КВЭ на

примере субъекта *Сибирского федерального округа (СФО)* – Забайкальского края (Забайкалья).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор Забайкалья в качестве модельного объекта исследования основан на следующем. Забайкалье – это типовой субъект СФО, его вклад в структуру заболеваемости КВЭ округа не является ведущим, однако остается выше среднего по стране и на протяжении двух десятилетий не имеет тенденции к снижению. Эпидемиологическая обстановка в Забайкалье оценивается как напряженная. Заболевание людей, в большинстве случаев, протекает в среднетяжелых и тяжелых формах и нередко заканчивается летальными исходами [10].

Анализ заболеваемости КВЭ населения Забайкалья проводили по официальным данным, поступающим в Референс-центр мониторинга природно-очаговых болезней бактериальной и вирусной этиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора и материалам государственных докладов «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Забайкальском крае (Читинской области)» в период с 1993 по 2012 годы.

Данные о заболеваемости анализировали в группах по десятилетиям (одно десятилетие 1993–2002 годы и второе – 2003–2012 годы) и территориям (32 МО субъекта федерации). Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc.). Проверку нулевой статистической гипотезы о принадлежности сравниваемых групп одной генеральной совокупности выполняли с применением модуля основных статистик параметрическими критериями t-Стьюдента и F-Фишера с учетом особенностей их применения и проблемы Фишера – Беренса. Уровень доверительной вероятности – 95 %. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (Закс, 1976; Халафян, 2008; Ильин, 2012).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 1993 по 2002 гг. в *Забайкалье* зарегистрировано 511 и с 2003 по 2012 гг. – 474 случаев заболевания (табл. 1). На рисунке 1 приведена трехмерная диаграмма случаев КВЭ (ось z) по административным территориям (ось x) и годам (ось y). Наглядна неоднородность числа случаев (столбцы) как по территориям, так и годам (рис. 2). На протяжении двух последних десятилетий ежегодно выявляются по восемь МО с отсутствием заболевших на своих территориях, от трех до шести МО с единичными случаями КВЭ, в двух МО регистрируются максимальные уровни со значениями от 88 до 104 случаев. В остальных МО число заболевших имеет умеренные колебания. Из приведенных данных можно заключить, что по числу заболевших в десятилетних периодах из 32 МО два района «резко выделяются». На территориях от шести до девяти МО в разные годы регистрируется повышенная заболеваемость. Все это характеризует сложившуюся эпидемиологическую ситуацию

Таблица 1

Характеристика заболевших КВЭ в Забайкальском крае по МО, десятилетиям и группам риска КВЭ

№ п/п	МО Забайкальского края	Количество заболевших (абс.) в период		Код группы риска КВЭ		Переход МО в рангах группы
		1993–2002 гг.	2003–2012 гг.	1993–2002 гг.	2003–2012 гг.	
1	Акшинский	18	3	2	1	-1
2	А-Заводский	2	3	1	1	0
3	Балейский	20	13	2	2	0
4	Борзинский	9	7	1	1	0
5	Г-ЗаводскийЗй	9	8	1	1	0
6	Забайкальский	0	0	0	0	0
7	Каларский	0	0	0	0	0
8	Калганский	2	3	1	1	0
9	Карымский	30	6	3	1	-2
10	Краснокаменский	0	0	0	0	0
11	Красночикийский	40	88	3	4	+1
12	Кыринский	0	1	0	0	0
13	Могочинский	6	6	1	1	0
14	Нерчинский	7	15	1	2	+1
15	Н-Заводский	1	0	0	0	0
16	Оловянинский	12	19	2	2	0
17	Ононский	1	3	0	1	+1
18	П-Забайкальский	99	104	4	4	0
19	Приаргунский	1	1	0	0	0
20	Сретенский	35	15	3	2	-1
21	Т-Олекминский	0	0	0	0	0
22	Тунгокоченский	22	13	2	2	0
23	Улетовский	31	23	3	3	0
24	Хилокский	4	8	1	1	0
25	Чернышевский	5	4	1	1	0
26	Читинский	32	32	3	3	0
27	Шелопугинский	31	11	3	2	-1
28	Шилкинский	24	14	3	2	-1
29	г. Чита	49	59	4	4	0
30	Агинский	2	4	1	1	0
31	Дульдургинский	14	6	2	1	-1
32	Могойтуйский	5	5	1	1	0
33	Всего по Забайкальскому краю	511	474	-	-	9 3(+) 6(-)
34	Среднее ± σ	15,97 ± 20,6	14,81 ± 324,4	-	-	-

Забайкальского края как неоднородную по годам и муниципальным территориям.

Ответ на вопрос, являются ли годовые различия случайными в десятилетних периодах, или в этом есть некоторая закономерность, можно получить при статистическом сравнении распределений годовых показателей случаев заболеваний КВЭ в группах по десятилетиям. Значения среднегодовых и среднеквадратических отклонений числа заболевших

($M \pm \sigma$) составили $15,97 \pm 20,61$ и $14,81 \pm 24,38$, не имеют статистически значимых различий по критериям Фишера ($F = 1,39; p = 0,35$) и Стьюдента ($t = 0,2; p = 0,84$). Из этого следует, что распределения заболеваемости КВЭ населения МО Забайкальского края за десятилетние периоды статистически значимых различий не имеют как по центральным тенденциям, так и по их вариабельности (рис. 2), т.е. выборки принадлежат одной генеральной

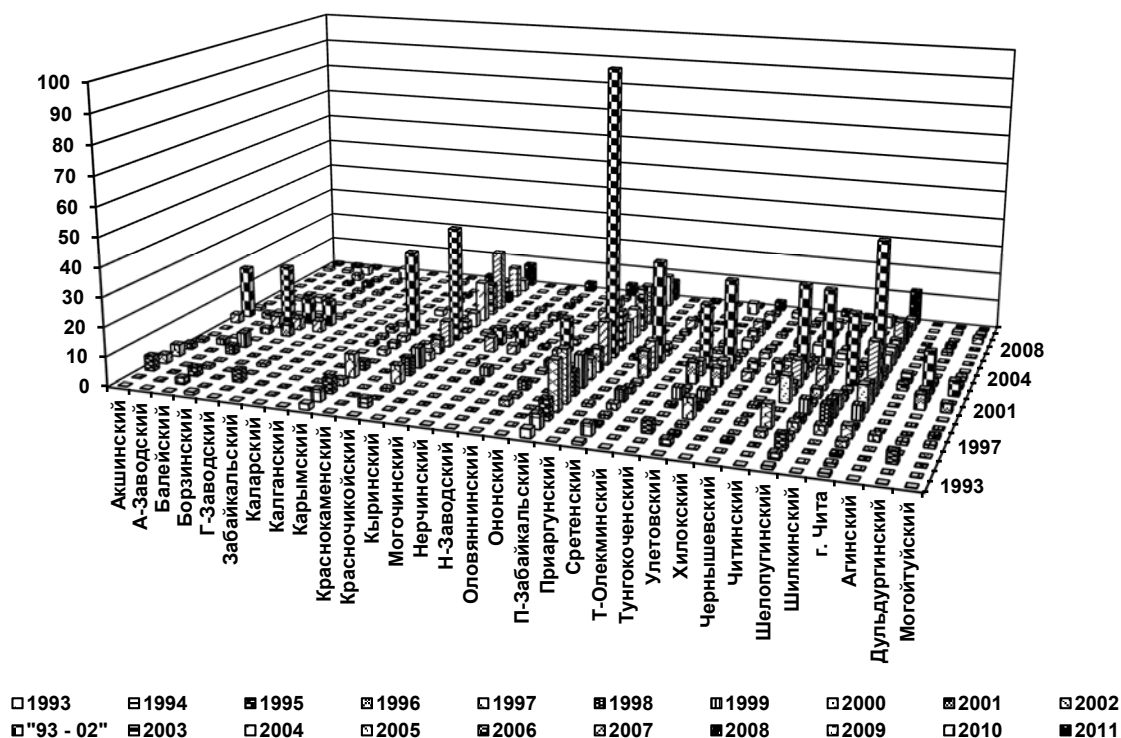


Рис. 1. Диаграмма заболевших КВЭ Забайкальского края по МО за 20 лет.

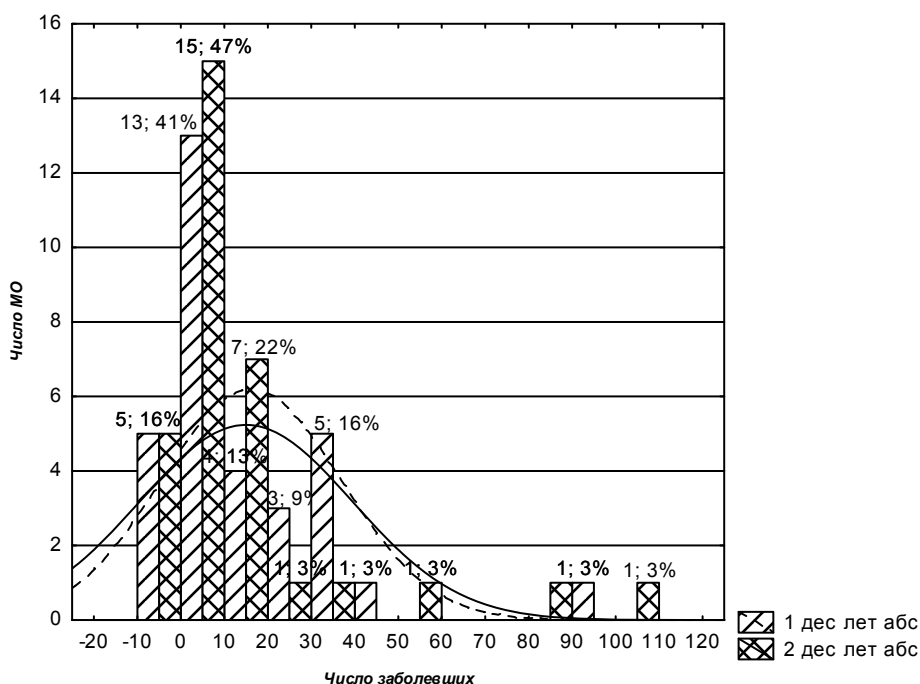


Рис. 2. Диаграмма распределения МО по числу заболевших КВЭ в десятилетиях.

совокупности и выражают схожую сложившуюся эпидемиологическую ситуацию.

Таким образом, десятилетний срок на территории Забайкальского края является достаточным периодом для выявления эпидемиологических закономерностей. Выявленные в группах по десятилетиям устойчивые тенденции и выборочные результаты являются общими и могут быть перенесены на генеральную совокупность и, в том числе, позволяют выполнить классификацию муниципальных районов

Забайкальского края по уровням заболеваемости КВЭ в несколько однородных групп.

Классификацию МО выполнили на данных заболеваемости КВЭ одного десятилетия с 1993 по 2002 гг. Единицами наблюдения в этом случае являются территории муниципальных районов. Алгоритм классификации заключается в следующем. МО делятся по показателям многолетней заболеваемости КВЭ на пять групп с номерами от нуля до четырех по возрастанию заболеваемости.

Две группы формируются с экстремальными (минимальными и максимальными) случаями заболеваемости. В нулевую группу (Γ_0) входят МО с отсутствием случаев заболеваний на своей территории, в четвертую группу (Γ_4) с самой высокой заболеваемостью КВЭ включили МО с экстремальным числом случаев КВЭ, т.е. значениями заболеваемости, далеко отстоящими от односвязных интервалов значений на диаграмме распределения случаев (рис. 2). В статистике такие значения принято называть «резко выделяющимися» или «выскакивающими» (Халафян, 2008). Далее для оставшихся МО (без двух сформированных групп) применили эффективный вариант классификации, основанный на оценке ширины доверительного интервала. Известно (Закс, 1978; Халафян, 2008), что с вероятностью 95 % среднее генеральной совокупности попадет в доверительный интервал, полученный по величине среднего выборки, равного $M \pm t \times m$. M – среднее число случаев заболеваемости КВЭ, m – ошибка среднего, t – значение критерия Стьюдента. Точками деления будут значения $M - t \times m$ и $M + t \times m$. В результате образуется три группы: первая группа (Γ_1) – ниже доверительного интервала, вторая группа (Γ_2) – сам доверительный интервал и третья группа (Γ_3) – выше доверительного интервала.

Итак, всего получится пять групп МО: группа Γ_0 (МО с отсутствием заболеваемости); группа Γ_1 (низкий уровень заболеваемости) – от одного случая до числа случаев меньше $M - t \times m$; группа Γ_2 (средний уровень заболеваемости) – от $M - t \times m$ до числа случаев $M + t \times m$; группа Γ_3 (выше среднего уровня заболеваемости) – число случаев заболеваемости КВЭ от $M + t \times m$ и до меньше нижнего значения числа «выскакивающего» уровня заболеваемости КВЭ и в группу Γ_4 (высокой заболеваемости) вошли МО с экстремальной заболеваемостью КВЭ.

Отметим, что при применении данного метода при исследовании другого субъекта федерации, в принципе, какая-то из групп может отсутствовать. После выполнения вычислений получится четыре граничных значения: C_1, C_2, C_3, C_4 – по значениям которых муниципальные районы края распределили в пять групп.

Затем по значениям C_1, C_2, C_3, C_4 провели классификацию МО края по уровням заболеваемости второго десятилетия (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, пять административных территорий Забайкалья в двух десятилетиях не имели ни одного случая КВЭ. Эти МО отнесли к группе Γ_0 . На трех административных территориях Забайкалья зарегистрировано по одному случаю заболеваний КВЭ. Изучение документации показало, что присасывание иксодовых клещей произошло на территориях соседних МО [11]. На этом основании данные районы также отнесли в нулевую группу. В результате, восемь МО составили одну группу. Экстремальная заболеваемость в 49 и 99 случаев КВЭ зарегистрирована в двух МО (г. Чита и Петровск-Забайкальский), что в сумме составило 6,25 % от общего числа случаев. Оставшиеся 23 МО были

классифицированы в три группы в соответствии с описанным выше алгоритмом. Граничные значения для формирования групп получены следующие: $C_1 = 1$; $C_2 = 9$; $C_3 = 22$; $C_4 = 48$.

Полученный результат имеет под собой эколого-эпидемиологическое обоснование и объяснение. Γ_0 – группа муниципальных районов, не имеющих на протяжении 10 лет случаев заболевания людей на своей территории. К ним добавляются административные территории, жители которых отмечают присасывание клещей при посещении территорий других МО во время отдыха или с другой целью. Итак, группа Γ_0 – это МО, описанные номерами, названия которых приведены в таблице 1: 6, 7, 10, 12, 15, 17, 19, 21.

Низкая заболеваемость КВЭ (группа Γ_1) сложилась на территориях МО с номерами 2, 4, 5, 8, 13, 14, 24, 25, 30, 32 (табл. 1). Средняя заболеваемость КВЭ (группа Γ_2) сложилась на территориях МО с номерами 1, 3, 11, 16, 22, 31. На территориях МО с номерами Γ_3 – 9, 11, 20, 23, 26, 27, 28 и Γ_4 – 18, 29 сложились повышенные и высокие значения заболевших КВЭ и регистрируется высокая численность иксодовых клещей и их прокормителей. В группах МО Γ_0 и Γ_1 , эпидемиологическая ситуация устойчивая, не вызывает необходимости в пересмотре профилактических мероприятий. В группах МО Γ_2, Γ_3 и Γ_4 заболеваемость средних уровней, высокая и самая высокая. Всего за десятилетие изменения по уровням КВЭ произошли в девяти МО (25,01 %), из которых шесть МО (15,63 %) перешли в группы со снижением заболеваемости. Три МО (9,38 %) перешли в группы с повышением заболеваемости КВЭ. Обратим внимание на тот факт, что в восьми случаях (21,88 %) МО перешли в рядом стоящие группы и только в одном случае переход произошел через один уровень, что составило 3,13 % от числа всех МО. Это – Карымский МО, где произошло снижение с 30 случаев до шести. В двух МО – Ононском (повышение от одного до трех) и Нерчинском (повышение с 7 до 15) не требуется изменения тактики профилактики, а переход Красночикийского МО в группу высокой заболеваемости с увеличением числа случаев от 40 до 88 вызывает большую настороженность. Как показали исследования в последнем десятилетии население Красночикийского района активно посещает природные биотопы с целью охоты, рыбалки и сбора дикоросов, в т.ч. черемши. Трудовая занятость населения находится на низком уровне. Район развивается преимущественно в сельскохозяйственном направлении, промышленность развита слабо. На данной территории необходимо проведение дополнительного эпидемиологического изучения для выбора более адекватных профилактических мероприятий и анализа работы учреждений здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. Десятилетний период наблюдений является достаточным для выявления закономерностей изменения сезонных, антропогенных, социальных и профилактических факторов, годовой заболеваемости

КВЭ населения субъекта федерации Забайкальского края. Тенденции, выявленные в выборочных десятилетних сроках, могут быть перенесены на генеральную совокупность и позволяют выполнить классификацию муниципальных районов субъекта федерации Забайкальского края по показателям годовой заболеваемости КВЭ.

2. Заболеваемость КВЭ населения МО за десятилетний период является интегральной оценкой активности природных и антропоургических очагов КВЭ, применения профилактических мероприятий с устойчивыми параметрами среднего и дисперсии в границах 95 % доверительной вероятности. Распределение на пять групп МО дает устойчивую характеристику структуры заболеваемости КВЭ территорий МО субъекта федерации во времени по десятилетиям.

3. МО, классифицированные в одну из 5 групп в первом десятилетии, как правило (чаще 70 %), остаются в одной и той же группе заболеваемости КВЭ и в следующем десятилетии. Вероятность перехода МО в соседние группы заболеваемости во втором десятилетии составляет величину 25,01 % (9,38 % с повышением уровня и 15,63 % с понижением). Вероятность перехода МО через уровень группы – событие маловероятное, статистически незначимое и составляет менее 5 % (3,13 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Закс Л. Статистическое оценивание / пер. с нем. В.Н. Варыгина; под ред. Ю.П. Адлера, В.Г. Горского. – М.: Статистика, 1976. – 598 с. с ил.
2. Злобин В.И. и др. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири. – Иркутск, 2002. – 184 с.
3. Злобин В.И., Горин О.З. Клещевой энцефалит: Этиология, эпидемиология и профилактика в Сибири. – Новосибирск: Наука, 1996. – 177 с.
4. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей. – Новосибирск, 2001. – 258 с.
5. Ильин В.П. Методические особенности применения Т-критерия Стьюдента в медико-биологических исследованиях // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 5 (81). – С. 157–160.
6. Информационное письмо Роспотребнадзора от 07.02.2013 г. № 01/1240-13-32 «О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2012 году»
7. Информационное письмо Роспотребнадзора от 22.02.2013 №01/2000-13-32 «Об эпидемиологической ситуации по клещевому вирусному энцефалиту в 2012 году на территории Российской Федерации и прогнозе на 2013 год».
8. Коренберг Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Пермском крае (этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика) / Э.И. Коренберг и др. – Пермь, 2007. – 44 с.

9. Онищенко Г.Г. Об усовершенствовании эпидемиологического надзора и профилактических мероприятий в отношении клещевого вирусного энцефалита // Постановление № 53 подписано 12.05.2011. – 7 с.

10. Туранов А.О., Андаев Е.И., Трухина А.Г. и др. Эпидемиологические особенности клещевого вирусного энцефалита в Забайкальском крае // Сборник статей к 70-летию Государственной санитарно-эпидемиологической службы Забайкальского края. – Чита, 2010. – С. 262–268.

11. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. – М.: ООО «Бином-пресс», 2008. – 512 с.

REFERENCES

1. Zaks L. Statistical estimation / translation from German by N.P. Varygin, redaction by Y.P. Adler, V.G. Gorsky. – Moscow: Statistica, 1976. – 598 p. with illustrations
2. Zlobin V.I. et al. The tick-borne encephalitis in Eastern Siberia. – Irkutsk: Nauka [Science] publishing company, 2002. – 184 p.
3. Zlobin V.I., Gorin O.Z. The tick-borne encephalitis: etiology, epidemiology and prevention in Siberia. – Novosibirsk: Nauka [Science], 1996. – 177 p.
4. Ierusalimsky A.P. The tick-borne encephalitis: medical guidelines / A.P. Ierusalimsky. Novosibirsk, 2001. – 258 p.
5. Iljin V.P. Methodical special aspects of Student's t-test using in medical-biological research // bulletin of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2011. – № 5 (81). – P. 157–160.
6. Informational letter of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance from 2013.02.07 № 01/1240-13-32 «About the index of tick-borne encephalitis endemic area in 2012 year»
7. Informational letter of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance from 2013.02.22 № 01/2000-13-32 «About epidemiological situation with tick-borne encephalitis in 2012 year and prognosis for 2013 year in the Russian Federation»
8. Korenberg E.I. et al. Infections transmitted by ixodid ticks in Perm kray (etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnostic, treatment and preventive care). – Perm, 2007. – 44 p.
9. Onischenko G.G. About improvement of epidemiological surveillance and prevention measures against the tick-borne encephalitis // Directive № 53 from 2011.05.12. – 7 p.
10. Turanov A.O., Andaev E.I., Trukhina A.G. and others. Epidemiological specific characteristics of tick-borne encephalitis in Zabaikalsky kraj. – Chita, 2010. – P. 262–268.
11. Halafyan A.A. Statistica 6. Statistical data analysis. 3rd print. – Moscow, «Binom-press», 2008. – 512 p.

Сведения об авторах

Ильин Владимир Петрович – доктор биологических наук, профессор ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; раб. тел.: 8 (3952) 22-01-43, сот. тел.: 8 (908) 6621 145, e-mail: ilvp_38Rus@mail.ru)

Андаев Евгений Иванович – доктор медицинских наук, зам. директора ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78)

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78)

Носков Алексей Кимович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78)

Туранов Александр Олегович – главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78)

Information about the authors

Ilijin Vladimir Petrovich – doctor of biological sciences, MD, professor of Irkutsk Antiplague Research Institute (Irkutsk, Trilissera str., 78; tel.: 8 (3952) 22-01-43; e-mail: ilvp_38Rus@mail.ru)

Andaev Evgeniy Ivanovich – doctor of medical sciences, MD, deputy director of Irkutsk Antiplague Research Institute

Balakhonov Sergey Vladimirovich – doctor of medical sciences, MD, professor, direktor of Irkutsk Antiplague Research Institute

Noskov Aleksey Kimovich – candidate of medical sciences, leading researcher of Irkutsk Antiplague Research Institute

Turanov Aleksander Olegovich – chief physician of Center of Hygiene and Epidemiology in Transbaikalian Krai

Ю.Н. Каськов

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНЫХ АДМИНИСТРАЦИЙ ГОСУДАРСТВ-УЧАСТНИКОВ СНГ ПО САНИТАРНОЙ ОХРАНЕ ТЕРРИТОРИИ

*Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
по железнодорожному транспорту, г. Москва*

В статье рассматриваются основные принципы организации санитарной охраны территории на сети железных дорог Российской Федерации, особенности взаимодействия санитарно-эпидемиологических служб железнодорожных администраций государств – участников СНГ в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, что позволит уменьшить вероятность завоза на территорию государства и дальнейшего распространение опасных для населения инфекционных болезней, опасных грузов и товаров, а также минимизировать затраты по ликвидации последствий их завоза.

Ключевые слова: железнодорожные пункты пропуска, санитарная охрана территории, особо опасные инфекционные болезни

INTERACTION OF RAILWAY ADMINISTRATIONS OF THE STATES-CIS PARTICIPANTS IN SANITARY PROTECTION OF TERRITORY

Yu.N. Kaskov

*Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers' Rights Protection and Human Welfare
at Railway Transport, Moscow*

Main principles of the organization of sanitary protection of territory in a network of the Russian Federation railways, peculiarities of interaction of sanitary-epidemiological services of railway administrations of the states-CIS participants in the field of sanitary-epidemiological well-being maintenance are considered. These measures will permit to reduce the probability of importation to the State territory and further distribution of the infectious diseases dangerous for humans, dangerous cargoes and the goods and also to minimize expenses for liquidation of its importation consequences.

Key words: a railway frontier passing point, sanitary protection of the territory, especially dangerous infectious disease

Современный период характеризуется формированием в Российской Федерации напряженной эпидемиологической ситуации по особо опасным болезням, что во многом обусловлено социальной и экономической нестабильностью жизни населения России и других стран СНГ, массовой миграцией населения внутри страны и между странами вследствие «прозрачности» границ, новыми условиями хозяйствования.

Напряженная эпидемическая ситуация по сибирской язве, бруцеллезу, туберкулезу, брюшному тифу, менингококковой инфекции, малярии и другим инфекционным болезням в ряде стран СНГ, ежегодная регистрация случаев заболевания людей холерой в Китае, странах Юго-Восточной Азии и Африки, чумой – в Республике Казахстан, Монголии и Китае, выявление «вновь возникающих инфекций» создают постоянную угрозу их завоза на территорию Российской Федерации. Угроза биотерроризма, неблагоприятная эпидемическая ситуация в сопредельных государствах – все это только подтверждает необходимость усиления мероприятий по санитарной охране территории.

Санитарная охрана территории Российской Федерации является составной частью общегосударственных мероприятий по обеспечению санитарно-эпидемиологической безопасности населения [4].

Обеспечение эффективного санитарного контроля на границе возможно только при наличии

сформированной дееспособной и профессиональной системы санитарной охраны государственной границы.

Государственный санитарно-карантинный контроль в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации осуществляет Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и не дублируется другими государственными контролирующими органами [1]. Мероприятия по санитарной охране территории регламентируются законами и подзаконными актами Российской Федерации.

Санитарно-карантинный контроль в железнодорожных пунктах пропуска осуществляется специалистами Управления Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту.

Железнодорожная транспортная система Российской Федерации во многом обеспечивает мобильность населения, экономические взаимосвязи между регионами и другими государствами. Для железнодорожного транспорта характерны массовость, универсальность, регулярность и относительная дешевизна перевозок. В настоящее время железнодорожный транспорт России является ведущим видом транспорта страны, выполняющим свыше 80 % грузооборота и около 40 % пассажирооборота, осуществляемого всеми видами транспорта общего пользования (автомобильный, воздушный, водный), что ежегодно составляет

около 1,3 млрд. пассажиров. Такое важное значение железнодорожный транспорт имеет для экономики любого государства-участника СНГ.

Вопросы санитарной охраны территории, связанные с железнодорожными перевозками, вынесены ежегодно на совещания глав железнодорожных администраций в области здравоохранения стран-участников СНГ.

Наряду с проведением санитарно-карантинного контроля на границе внутри страны осуществляется постоянный мониторинг санитарно-гигиенического состояния объектов пассажирского комплекса и их готовности к проведению противоэпидемических мероприятий. Массовое скопление и пребывание людей на этих объектах создают реальные предпосылки завоза и распространения инфекции поездами дальнего следования в другие регионы. Ситуация усугубляется в период увеличения объема пассажирских перевозок в летнее время.

В связи с этим, в еженедельном режиме Главный государственный санитарный врач по железнодорожному транспорту Российской Федерации, главные государственные санитарные врачи по железным дорогам России – начальники территориальных отделов Управления Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту доводят информацию на селекторных совещаниях, проводимых ОАО «Федеральная пассажирская компания», по актуальным вопросам, связанным с обеспечением санитарно-эпидемиологического благополучия пассажирских перевозок.

С целью совершенствования мероприятий по санитарной охране территории и государственного санитарно-эпидемиологического надзора издано Постановление Главного государственного санитарного врача по железнодорожному транспорту Российской Федерации от 09.06.2009 № 3 «Об усилении мероприятий по санитарной охране территории». В данном Постановлении Президенту ОАО «Российские железные дороги» рекомендовано рассмотреть вопросы создания межведомственных санитарно-противоэпидемических комиссий на железных дорогах с включением (по согласованию) в их состав представителей Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту для координации мероприятий по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия и санитарной охраны территории Российской Федерации. Предложено разработать и согласовать Комплексные планы мероприятий по санитарной охране территории на железных дорогах, обеспечить готовность санитарных железнодорожных тупиков, медицинских пунктов на вокзалах, негосударственных учреждений здравоохранения ОАО «Российские железные дороги» и принять прочие неотложные меры.

Основные принципы организации санитарной охраны территории на железнодорожном транспорте тесно связаны с технологией функционирования железных дорог и имеют четко выраженную специфику, которая заключается в следующем:

- круглосуточная организация работы;

- строгая преемственность и неразрывность на всем протяжении железнодорожной линии независимо от административного деления;

- обеспечение санитарного надзора на транспортных средствах (локомотив, поезд) в пути следования;

- соблюдение этапности и взаимоинформирования структурных подразделений Управления Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по железнодорожному транспорту» на сети железных дорог при проведении противоэпидемических мероприятий.

Комплекс мероприятий по санитарной охране территории от завоза и распространения особо опасных болезней железнодорожным транспортом проводится по пяти эпидемиологическим периодам:

1. Эпидемиологического благополучия в России и сопредельных государствах.
2. Возникновения эпидемических очагов особо опасных болезней в сопредельных с Россией странах.
3. Возникновения эпидемических очагов в России.
4. Возникновения эпидемических очагов в сопредельных с железной дорогой регионах России.
5. Возникновения эпидемического неблагополучия непосредственно в регионах, по которым проходит железная дорога.

В целях определения единого порядка противоэпидемического обеспечения в ОАО «Российские железные дороги», дальнейшего совершенствования и эффективной организации противоэпидемических мероприятий на железных дорогах Управлением Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту установленным порядком согласован Порядок организации противоэпидемических мероприятий на железных дорогах – филиалах ОАО «Российские железные дороги» от 30 июня 2006 г. № 1336р.

Силами и средствами органов и учреждений Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту обеспечиваются:

1. Санитарно-карантинный контроль транспортных средств, лиц и подконтрольных грузов, пересекающих государственную границу Российской Федерации через железнодорожные пункты пропуска;
2. Санитарно-эпидемиологическое обследование очага инфекции;
3. Выявление и учет лиц, контактировавших с больным;
4. Своевременная локализация очага инфекции и проведение комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий по его ликвидации;
5. Организация и контроль проведения дезинфекционных мероприятий в очаге в соответствии с эпидемическими показаниями.

Силами и средствами медицинских служб на железных дорогах обеспечиваются:

1. Выявление больных на всех этапах оказания медицинской помощи, прежде всего среди лиц, прибывающих из стран, неблагополучных по особо опасным болезням;

2. Организация госпитализации по показаниям в инфекционный стационар;

3. Осуществление медицинского наблюдения и проведение экстренной химио- или иммунопрофилактики лицам, контактировавшим с больным;

4. Эстафетное медицинское сопровождение поездов.

При проведении противоэпидемических мероприятий задействуются все службы железной дороги, определенные в комплексных планах по санитарной охране территории железной дороги, в оперативных планах по отдельным объектам с определением функций каждой службы.

Для определения порядка взаимодействия железнодорожных администраций и санитарно-эпидемиологических служб на железных дорогах при осуществлении санитарно-эпидемиологического надзора и предотвращения завоза и распространения заболеваний на территории СНГ по инициативе и при непосредственном участии органов и учреждений Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту были разработаны, согласованы, утверждены и действуют по настоящее время два основных документа.

Первый - «Положение о взаимодействии железнодорожных администраций государств-участников Содружества независимых государств по предотвращению завоза и распространения карантинных (особо опасных) заболеваний» (*Принято на 3-м заседании Комиссии по взаимодействию железнодорожных администраций государств-участников СНГ в области здравоохранения 22.04.1998 г. в г. Ереване и утверждено решением 21-го заседания Совета по железнодорожному транспорту государств-участников СНГ 05.06.1998 г. в г. Львове*), где отражены все основные мероприятия, которые следует проводить по вопросам предотвращения завоза особо опасных инфекций и санитарной охраны территории стран СНГ [2].

Документом регламентируется взаимодействие железнодорожных администраций при проведении совместных комплексных мероприятий по предотвращению завоза особо опасных инфекций, предупреждению их распространения, локализации и ликвидации эпидемических очагов, что несомненно является составной частью системы общегосударственных мероприятий каждого из государств-участников Содружества Независимых Государств.

Согласован порядок введения в действие комплексных и оперативных планов железных дорог на случай выявления особо опасных инфекций, утвержденных руководителями железнодорожных администраций, согласованных с местными органами исполнительной власти и отвечающих требованиям международных санитарных правил. Согласно «Положению» медицинские службы обмениваются информацией о возникших заболеваниях особо опасными инфекциями, а так же об эпизоотической обстановке в природных очагах чумы и вводимых ограничительных мероприятиях.

Данным «Положением...» утвержден порядок проведения мероприятий по санитарной охране территории стран СНГ в пунктах пропуска через государственную границу поездов международного значения, мероприятия, проводимые при выявлении больного с подозрением на карантинное заболевание в пассажирском поезде, а также утверждена схема оповещения и передачи дальнейшей информации при обнаружении в пассажирском поезде больного с подозрением на особо опасное заболевание.

Предусмотрено обязательное проведение теоретической и практической подготовки медицинских работников по эпидемиологии, клинике, диагностике, лечению карантинных инфекций и проведению противоэпидемических мероприятий по локализации и ликвидации очага особо опасных болезней. Кроме того, регламентировано проведение специальной подготовки проводников пассажирских поездов, работников вокзалов и других служб по выполнению мероприятий по санитарной охране территорий и первичных мероприятий по локализации и ликвидации очага инфекционного заболевания.

В случае выявления особо опасного инфекционного заболевания, массовых отравлений среди пассажиров и работников поездных бригад, профилактические мероприятия осуществляются в соответствии с действующим национальным санитарным законодательством государства, где в это время находится поезд. При этом возможно введение карантина, принудительная госпитализация лиц, страдающих особо опасными инфекционными болезнями, запрещение въезда отдельных граждан, пропуска международного пассажирского поезда или отдельных вагонов на территорию государства-участника СНГ и проведение других мероприятий в интересах обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Второй документ - «Положение о сотрудничестве санитарно-эпидемиологических служб железнодорожных администраций государств-участников СНГ при осуществлении санитарно-эпидемиологического надзора в международных пассажирских поездах и применении мер воздействия при нарушении норм санитарного законодательства» (*утверждено решением 23-го заседания Совета по железнодорожному транспорту государств-участников СНГ 10.02.1999 г. в г. Риге*) [3].

В целях предупреждения возможных и пресечения выявленных санитарных правонарушений в международных железнодорожных транспортных средствах, санитарно-эпидемиологический надзор осуществляется:

- в пунктах пропуска международного пассажирского поезда через государственную границу;
- при следовании международного пассажирского поезда по территории государства-участника СНГ с остановками и посадкой для пассажиров, а также транзитных перевозок пассажиров по его территории;
- в пунктах оборота международного пассажирского поезда.

«Положением» предусмотрено:

- Проведение совместного анализа случаев нарушения санитарного законодательства в международных пассажирских поездах, повлекших за собой санитарно-эпидемиологические осложнения на территории государства СНГ;

- Принятие согласованного решения в случае обжалования правомерности действий должностных лиц санэпидслужб стран СНГ по пресечению санитарных правонарушений;

- Осуществление обмена информацией о фактах выявления санитарных правонарушений в международных пассажирских поездах и принятых мерах по их устранению, а также об изменениях мер ответственности за нарушения санитарного законодательства государства-участника СНГ и другое.

С целью обеспечения взаимной информации о соблюдении санитарного законодательства в международных пассажирских поездах и мерах воздействия, применяемых в случаях выявления санитарных правонарушений, введена единая форма рейсового санитарного журнала и форма акта обследования международных пассажирских поездов.

Разработаны и утверждены меры воздействия, применяемые санэпидслужбами государств СНГ в случае выявления санитарных нарушений и возникновении эпидосложнений.

В соответствии с данным «Положением» работники поездных бригад и пассажиры, допустившие нарушение санитарного законодательства, могут быть привлечены к административной, уголовной и дисциплинарной ответственности в соответствии с национальным законодательством государства, где выявлено нарушение.

Контроль за соблюдением требований Санитарных правил на железнодорожном транспорте государств-участников Содружества осуществляется органами санитарного надзора при подготовке в рейс пассажирских поездов и вагонов-ресторанов в пунктах формирования, а также в пути их следования по территориям государств-участников Содружества.

В результате проводимой работы в пассажирских поездах стран-участников СНГ за 2005–2012 гг. и текущие месяцы 2013 года среди пассажиров случаев особо опасных болезней и групповых инфекционных заболеваний не зарегистрировано.

Однако, по данным территориальных отделов Управления Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту, нарушения Санитарных правил в поездах государств-участников Содружества встречаются довольно часто, наиболее типичными являются:

- неудовлетворительное санитарно-техническое состояние вагонов, из-за поломок, возникающих в пути следования (разбитые стекла окон, тамбурных и переходных дверей, неисправность санитарно-технического оборудования санузлов, искусственного освещения, неисправность титанов, насосов по перекачке питьевой воды и др.),

- неудовлетворительная оснащенность оборудованием и инвентарем: отсутствие полного набора уборочного инвентаря, пакетов для сбора мусора, емкостей с дезинфицирующим раствором для протирки поручней вагонов, ремней безопасности, дезинфицирующих средств, кожных антисептиков, средств личной гигиены и др.

- неисправности холодильно-технологического оборудования в вагонах-ресторанах, нарушения правил хранения и сроков реализации пищевой продукции, мытья кухонной и столовой посуды, отсутствие сертификатов качества на реализуемую продукцию, отсутствие или неправильное использование инвентаря;

- недостаточная укомплектованность или отсутствие медицинских аптек и эпидемиологических упаковок, в т.ч. противопедикулезной, не своевременное прохождение персоналом медицинского осмотра и гигиенического обучения;

- несоблюдение в вагонах допустимых параметров микроклимата (в зимний период – из-за неисправностей системы отопления, в летний период – из-за неисправностей систем вентиляции и установок по кондиционированию воздуха).

Особым вопросом является обеспечение пассажирских составов современными дезинфицирующими средствами.

Прогресс в развитии железнодорожных сообщений и резко сократившиеся сроки перевозок пассажиров поставили под сомнение возможность санитарной охраны территории, так как значительно осложнили выявление всех зараженных лиц при пересечении границы. Современный скорый пассажирский поезд в течение одних-двух суток может пересекать территорию 3–4 государств, что находится в пределах продолжительности инкубационного периода всех или почти всех известных инфекционных болезней. Эти объективные изменения в сроках и средствах передвижения существенно увеличили возможность завоза на территорию любой страны инфекционных заболеваний, в том числе карантинных.

Таким образом, осуществление мероприятий по санитарной охране территории и постоянный мониторинг санитарно-эпидемиологического состояния железнодорожных объектов остаются актуальными и в современных условиях. Решение вопросов санитарной охраны территории возможно только при четком взаимодействии и слаженности в работе специалистов органов и учреждений Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту и по субъектам Российской Федерации, железнодорожных, пограничных, таможенных и других причастных служб, а также при своевременной взаимной информации о выявленных нарушениях условий перевозки пассажиров и грузов. Это позволит уменьшить вероятность завоза на территорию государства и дальнейшего распространения опасных для населения инфекционных болезней, опасных грузов и товаров, а также минимизировать затраты по ликвидации последствий их завоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства от 30 июня 2004 г. № 322 (ред. от 21.05.2013) «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека». – М., 2004.

2. Решение 21 заседания Совета по железнодорожному транспорту государств-участников СНГ 5 июня 1998 г., «Положение о взаимодействии железнодорожных администраций государств-участников Содружества независимых государств по предотвращению завоза и распространения карантинных (особо опасных) заболеваний». – Львов, 1998.

3. Указание МПС РФ от 20.04.1999 N Л-543у «О введении в действие Положения о сотрудничестве санитарно-эпидемиологических служб железнодорожных администраций государств-участников СНГ при осуществлении санитарно-эпидемиологического надзора в международных пассажирских поездах». – М., 1999.

4. Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 № 52-ФЗ. – М., 1999.

REFERENCES

1. The Governmental resolution from June 30, 2004 № 322 (ed. from 21.05.2013) «About the Position statement on Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers' Rights Protection and Human Welfare». – Moscow, 2004.

2. The Decision of the 21th Session of the Council for railway transport of the States-CIS participants in June 5, 1998 «Position concerning interaction of the Railway Administrations of the States-participants of Commonwealth of Independent States for prevention of importation and distribution of quarantine (especially dangerous) diseases». – Lvov, 1998.

3. Instructions of Ministry of Railways of the Russian Federation from 20.04.1999 N L-543u «About introduction in action of the Position about collaboration of sanitary-epidemiological services of the Railway Administrations of the States- CIS participants at realization of sanitary-epidemiological surveillance in the international passenger trains». – Moscow, 1999.

4. The Federal Law «About sanitary-epidemiological well-being of the population» from 30.03.1999 № 52-FL. – Moscow, 1999.

Сведения об авторе

Каськов Юрий Никитович – кандидат медицинских наук, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по железнодорожному транспорту – главный государственный санитарный врач по железнодорожному транспорту Российской Федерации (тел.: 89859703801, e-mail: kaskov.mps@bk.ru)

Information about the author

Kaskov Yury Nikitovich – candidate of Medical Sciences (PhD), the Head of the Department of Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers' Rights Protection and Human Welfare at Railway Transport; Head State sanitary inspector at railway transport of the Russian Federation (tel.: 89859703801, E-mail: kaskov.mps@bk.ru)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 579.841.95+616-092.19

**С.А. Витязева, Т.П. Старовойтова, В.И. Дубровина, А.С. Сорокоумова, В.В. Войткова,
В.Б. Николаев, С.А. Татарников, К.М. Корытов**

ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНАХ МОРСКИХ СВИНОК, ИММУНИЗИРОВАННЫХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ *FRANCISELLA TULARENSIS*

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Иркутск

Проведены исследования по изучению влияния препаратов липополисахарида туляремийного микроба на морфологические изменения в иммунокомпетентных органах экспериментальных животных при подкожном введении с помощью методов обзорной микроскопии и морфометрии. Установлена слабовыраженная активизации В-зависимых и Т-зависимых зон в иммунокомпетентных органах. Пролiferация антигенпредставляющих клеток на ранних сроках исследования указывает на активизацию клеточного иммунитета. Патоморфологические изменения, вызванные введением липополисахарида, однотипны и носят доброкачественный характер.

Ключевые слова: липополисахарид туляремийного микроба, иммунокомпетентные органы, морфометрия, микроскопия

CHANGES IN IMMUNOCOMPETENT GUINEA PIGS IMMUNIZING WITH *FRANCISELLA TULARENSIS* LIPOPOLYSACCHARIDE

**S.A. Vityazeva, T.P. Starovoytova, V.I. Dubrovina, A.S. Sorokoumova, V.V. Voitkova,
V.B. Nikolaev, S.A. Tatarnikov, K.M. Korytov**

Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, Irkutsk

Influence of Francisella tularensis lipopolysaccharide preparations on morphological changes in immunocompetent experimental animals was studied by subcutaneous introduction using survey microscopy and morphometric methods. Low expressed activation of B- and T-dependent bands in immunocompetent organs was determined. Proliferation of antigen-presented cells at early stages of investigation indicates the cell immunity activation. Pathomorphological alterations caused by lipopolysaccharide inoculation are homogeneous and benignant.

Key words: Francisella tularensis lipopolysaccharide, immunocompetent organ, morphometry, microscopy

Известно, что патоморфологические изменения при введении иммуногенного препарата должны носить доброкачественный характер, характеризующийся преимущественно развитием продуктивного воспаления. Недопустимыми являются экссудативные и некротические процессы [4, 8]. Оценка морфологических, микроскопических и морфофункциональных изменений дает возможность оценить безвредность и иммуногенность вводимых препаратов.

Одним из направлений в разработке препаратов нового поколения является использование таких иммуногенов, как липополисахарид (ЛПС), который не обладает летальной токсичностью для экспериментальных животных и способен активировать систему комплемента по классическому пути. ЛПС также отводят ведущую роль в формировании иммунного ответа как основного антигена *F. tularensis*. Тем не менее, исследований, касающихся оценки действия ЛПС туляремийного микроба на морфофункциональные изменения в органах и тканях экспериментальных животных, на сегодняшний день сравнительно немного.

Цель работы: сравнительная оценка морфологических изменений в иммунокомпетентных органах морских свинок, иммунизированных ЛПС *Francisella tularensis* разных подвидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальной моделью в опыте служили 220 беспородных, но стандартных по условиям содержания и массе (180–200 г) морских свинок обоих полов. В качестве объекта исследования использовали ЛПС туляремийного микроба разных подвидов. Экстракцию ЛПС проводили твином (ЛПСт) [5] и водно-фенольным способом (ЛПСф) [2] из штаммов возбудителя туляремии – *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ, *F. tularensis* subsp. *tularensis* Schu, *F. tularensis* subsp. *holarctica* И-250, *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* А-120, *F. tularensis* subsp. *novicida* Utah 112, полученных из музея живых культур ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Эксперимент повторяли дважды. Животных разделили на пять опытных групп по 20 морских свинок,

которым ЛПС вводили подкожно (в правую заднюю лапку) в дозе 10 мкг/0,2 мл ЗФР: 1 группа – ЛПС *F. tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ, 2 группа – ЛПС *F. tularensis* subsp. *novicida* Utah 112, 3 – *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* A-120, 4 – *F. tularensis* subsp. *holarctica* И-250, 5 – *F. tularensis* subsp. *tularensis* Schu. В первом эксперименте животным вводили ЛПСт, во втором – ЛПСф. Контролем служили 10 интактных морских свинок. Животных всех групп выводили из эксперимента на 3, 7, 14, 21-е сутки от момента иммунизации.

Для оценки иммуногенеза исследовали иммунокомпетентные органы (регионарные лимфатические узлы, селезенка, тимус). Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Тканевые срезы толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином [6], метиловым зеленым-пиронином [7], по Ван-Гизону [6].

В работе использовали методы обзорной микроскопии. Количественную оценку клеточного состава и объемных долей коркового и мозгового вещества лимфатического узла и тимуса, а также белой и красной пульпы селезенки проводили с использованием морфометрии (при увеличении окуляра – 7, объектив – 8, на площади квадрата сетки 360000 мкм², в 10 полях зрения) [1] и компьютерной программы «Motic Images Plus» (версия 2) в следующих структурных компонентах: лимфатический узел – герминативный центр (реактивный) и корона лимфатического фолликула; тимус – корковое и мозговое вещество; селезенка – периартериальная зона, реактивный центр, мантийная и краевая зоны лимфатического фолликула (100 измерений клеточных элементов в различных участках на 5 срезах при помощи 25-узловой сетки на условной единице площади гистологического среза, равной 2500 мкм², с использованием масляной иммерсии при увеличении окуляра – 7, объектива – 90). Автоматический анализ изображения производили с помощью светового микроскопа «Zeiss» (Германия) с видеокамерой «Moticam 2000», разрешение 1392 × 1040 пикселей, объектив 100. Подсчитывали число следующих видов клеток с помощью программы «ВидеоТест – Морфология», версия 4 (Санкт-Петербург): бластные формы клеток, малые лимфоциты, средние лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, а также стромальные элементы. Критериями дифференцировки являлись: форма, размер и цвет клетки, ядерно-цитоплазматическое соотношение, плотность ядра.

Относительное содержание венозных сосудов, а также соединительной ткани и телец Гассала определяли, подсчитывая их количество в узловых точках стереометрической сетки на стандартной площади среза – 14400 мкм².

Полученные в ходе экспериментальной работы материалы обработаны статистически стандартными параметрическими методами с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрическим методом Манна-Уитни с применением стандартного пакета программ «Statistica», версия

6 (©StatSoft, Inc 19842001, ИПЧИ 31415926535897). Средневыборочные характеристики (среднее арифметическое, m – ошибка среднего) вычисляли для каждой выборки. Достоверными считали результаты, если вероятность ошибки была меньше 0,05 ($p < 0,05$) по отношению к контролю. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена (r_s).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования выявлено, что патологические изменения у экспериментальных животных, вызываемые введением как ЛПСт, так и ЛПСф, однотипны и имеют доброкачественный характер. Лимфогистиоцитарная реакция, гранулематоз и сосудисто-экссудативные изменения, регистрируемые на ранних сроках, нивелируются к 21-м суткам. Эозинофилия органов и тканей; нейтропения, лимфоцитоз или лимфопения в периферической крови сохраняется во все сроки исследования, что характерно при аллергических осложнениях. Лейкопения, малое количество больших, широкоплазменных лимфоцитов и овальноядерных моноцитов в периферической крови, слабо выраженная активизация В-зависимых и Т-зависимых зон в иммунокомпетентных органах и отсутствие плазматической реакции, свидетельствует о слабо выраженной реакции гуморального типа. Данные изменения наиболее обнаружены у животных второй опытной группы (морские свинки, иммунизированные ЛПСф). Во всех экспериментальных группах отмечено повышение лейкоцитарного индекса интоксикации на 7–14-е сутки до 1,2 раза в первой группе (ЛПСт) и до 1,3 раза во второй группе (ЛПСф) по сравнению с показателями у интактных животных. К 21-м суткам данные показатели приближались к контрольным значениям.

При морфометрии лимфоузлов и селезенки обнаружены не существенные структурные признаки развития иммунных реакций по гуморальному типу, которые проявляются в основном в отдаленные сроки на 14–21-е сутки. Основой гуморального звена иммунитета является активизация В-лимфоцитов и их дифференцировка в антителообразующие клетки (плазмциты). Пролиферация и бласттрансформация происходит в реактивных центрах иммунокомпетентных органов после антигенной стимуляции. Отмечено увеличение площади белой пульпы у экспериментальных животных, иммунизированных ЛПС т/ф туляремиального микроба. Максимальное изменение процентного соотношения белой пульпы к общей площади селезенки выявлены на 14-е сутки у животных, иммунизированных ЛПСт/ф *F. tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ, *F. tularensis* subsp. *novicida* Utah 112 и *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* A-120. Так, в случае ЛПСт *F. tularensis* эти показатели превосходят контрольные значения в 1,6–2,3 раза, а ЛПСф *F. tularensis* – в 1,5–2,2 раза (табл. 1, 2).

У животных, иммунизированных туляремиальным ЛПСт/ф *F. tularensis* subsp. *tularensis* Schu и *F. tularensis* subsp. *holarctica* И-250, максимальное увеличение

Таблица 1

Процентное соотношение белой и красной пульпы в селезенке морских свинок, иммунизированных ЛПСт *F. tularensis* разных подвидов ($M \pm m$)

ЛПС	Сроки наблюдения, сутки							
	3		7		14		21	
	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> Utah 112	16,0 ± 0,5	84,0 ± 2,7	18,1 ± 0,9*	81,9 ± 0,3*	35,1 ± 0,7*	64,9 ± 1,8*	32,3 ± 0,3*	7,7 ± 0,4*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15	25,8 ± 0,5*	4,5 ± 1,6*	31,7 ± 0,7**	68,3 ± 1,4**	34,8 ± 0,5*	5,2 ± 0,9*	24,3 ± 0,4	5,7 ± 0,7*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediasiatica</i> A-120	15,6 ± 0,9	84,4 ± 1,2	14,2 ± 0,8	85,8 ± 0,7	24,8 ± 0,6*	75,2 ± 1,6	32,1 ± 0,2*	7,9 ± 1,6*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>tularensis</i> Schu	17,5 ± 0,4*	82,5 ± 2,8	23,2 ± 0,4*	76,8 ± 2,2*	23,7 ± 0,6*	78,3 ± 2,4	34,1 ± 0,8*	65,9 ± 0,3*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> И-250	18,5 ± 0,4*	81,5 ± 0,6*	39,4 ± 0,7**	60,6 ± 0,8**	35,3 ± 0,9*	64,7 ± 0,5*	21,3 ± 0,4	78,7 ± 1,6
Контроль	15,7 ± 0,5	84,3 ± 0,4						

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ статистическая значимость различий по отношению к контролю; Б – процентное отношение белой пульпы селезенки к общей площади органа; К – процентное отношение красной пульпы селезенки к общей площади фолликула.

Таблица 2

Процентное соотношение белой и красной пульпы в селезенке морских свинок, иммунизированных ЛПСф *F. tularensis* разных подвидов ($M \pm m$)

ЛПС	Сроки наблюдения, сутки							
	3		7		14		21	
	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> Utah 112	18,6 ± 0,4*	81,4 ± 0,2*	20,9 ± 0,6*	79,1 ± 0,5*	37,5,5 ± 0,7*	64,5 ± 1,3*	34,8 ± 0,9**	67,2 ± 0,5*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15	29,6 ± 0,2*	80,4 ± 0,4	35,8 ± 0,8*	64,2 ± 0,6*	36,1 ± 0,3**	63,9 ± 0,7*	27,2 ± 0,6*	72,8 ± 1,8*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediasiatica</i> A-120	14,2 ± 0,7*	85,8 ± 0,4*	14,9 ± 0,5	85,1 ± 2,9	33,3 ± 0,9**	66,6 ± 0,5	34,8 ± 1,2**	69,2 ± 1,6*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>tularensis</i> Schu	16,5 ± 0,6*	82,5 ± 0,5*	21,3 ± 0,7*	78,7 ± 0,9*	25,9 ± 0,7	74,1 ± 0,8*	27,4 ± 0,5*	74,9 ± 1,6*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> И-250	17,4 ± 0,5*	80,5 ± 0,7*	37,4 ± 0,5**	59,8 ± 0,7**	34,3 ± 0,8*	62,4 ± 0,7*	20,1 ± 0,7	79,8 ± 1,2
Контроль	15,7 ± 0,5	84,3 ± 0,1						

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ статистическая значимость различий по отношению к контролю; Б – процентное отношение площади белой пульпы селезенки к общей площади органа; К – процентное отношение красной пульпы к общей площади фолликула.

Таблица 3

Площадь фолликула и реактивного центра регионарного лимфатического узла морских свинок, иммунизированных ЛПСт *F. tularensis* разных подвидов ($M \pm m$)

ЛПС	Сроки наблюдения, сутки							
	3		7		14		21	
	S фол.	S р.ц.	S фол.	S р.ц.	S фол.	S р.ц.	S фол.	S р.ц.
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> Utah 112	0,8 ± 0,1	0,1 ± 0,0	1,1 ± 0,3	0,2 ± 0,0*	1,4 ± 0,3*	0,2 ± 0,0*	1,2 ± 0,4	0,2 ± 0,0*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15	1,2 ± 0,2*	0,2 ± 0,0*	1,5 ± 0,4*	0,3 ± 0,0*	1,4 ± 0,2*	0,2 ± 0,0*	0,7 ± 0,1	0,1 ± 0,0
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediasiatica</i> A-120	1,3 ± 0,1*	0,2 ± 0,0*	1,4 ± 0,2*	0,2 ± 0,0*	1,0 ± 0,1	0,2 ± 0,0*	0,9 ± 0,5	0,1 ± 0,1
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>tularensis</i> Schu	0,8 ± 0,1	0,1 ± 0,0	1,0 ± 0,2	0,3 ± 0,0*	1,4 ± 0,2*	0,2 ± 0,0*	0,9 ± 0,3	0,1 ± 0,2
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> И-250	0,8 ± 0,1	0,1 ± 0,0	1,1 ± 0,2	0,1 ± 0,0	1,2 ± 0,3*	0,3 ± 0,0**	1,0 ± 0,6	0,1 ± 0,0
Контроль	0,9 ± 0,2	0,1 ± 0,0						

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ статистическая значимость различий по отношению к контролю; S фол. – общая площадь фолликула в мкм; S р.ц. – площадь реактивного центра в мкм.

Площадь фолликула и реактивного центра регионарного лимфатического узла морских свинок, иммунизированных ЛПСФ *F. tularensis* разных подвидов ($M \pm m$)

ЛПС	Сроки наблюдения, сутки							
	3		7		14		21	
	S фол.	S р.ц.	S фол.	S р.ц.	S ф.	S р.ц.	S фол.	S р.ц.
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> Utah 112	1,0 ± 0,0	0,1 ± 0,0	1,1 ± 0,0	0,2 ± 0,0*	1,6 ± 0,0**	0,2 ± 0,0*	1,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15	1,3 ± 0,1*	0,3 ± 0,0**	1,4 ± 0,3*	0,2 ± 0,0*	0,9 ± 0,1	0,2 ± 0,0*	0,9 ± 0,1	0,1 ± 0,0
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediasiatica</i> A-120	0,7 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,8 ± 0,2	0,1 ± 0,0	1,2 ± 0,2	0,3 ± 0,0**	0,9 ± 0,2	0,2 ± 0,0*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>tularensis</i> Schu	1,1 ± 0,1	0,2 ± 0,0*	1,4 ± 0,4*	0,2 ± 0,0*	1,4 ± 0,3*	0,4 ± 0,0**	1,1 ± 0,4	0,2 ± 0,0*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> И-250	1,0 ± 0,1	0,2 ± 0,1*	1,3 ± 0,3*	0,2 ± 0,1*	1,3 ± 0,2*	0,4 ± 0,0**	1,0 ± 0,3	0,2 ± 0,0*
Контроль	0,9 ± 0,1	0,1 ± 0,0						

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ статистическая значимость различий по отношению к контролю; S ф. – средняя площадь фолликула в мкм; S р.ц. – площадь реактивного центра в мкм.

белой пульпы приходилось на 21 сутки, превосходя значение у контрольных животных в 2,0–2,2 раза в случае применения ЛПС, а ЛПСФ – в 1,7–2,2 раза.

Изменения микроанатомической организации (увеличение площади фолликула и реактивного центра) у морских свинок, во все сроки исследования были не существенные. Площадь герминативного центра лимфатических узлов и селезенки во все сроки исследования оставалась слабо выраженной (табл. 3).

Максимальное увеличение площади фолликула в первой опытной группе регистрировалось на 14-е сутки, превосходя площадь фолликула у интактных животных в 1,2–2,0 раза. Увеличение площади герминативных центров, как у морских свинок, иммунизированных ЛПС, так и ЛПСФ выявлены на 14–21-е сутки наблюдения, что превышает показатели у интактных животных в 3 раза (табл. 4).

Таким образом, изменения у животных, вызванные введением ЛПС или ЛПСФ туляремийного микроба, полученных из пяти штаммов: *F. tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ; *F. tularensis* subsp. *tularensis* Schu, *F. tularensis* subsp. *holarctica* И-250, *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* A-120 и *F. tularensis* subsp. *novicida* Utah 112 – однотипны и носят доброкачественный характер. Пролиферация антигенпредставляющих клеток (дендритные ретикулярные клетки, макрофаги, гистиоциты, фибробласты, лимфоциты, кератиноциты, гранулоциты, энтелиальные и другие интердигитирующие клетки) на ранних сроках исследования указывает на активизацию клеточного иммунитета. Патоморфологические изменения, вызванные введением липополисахарида, полученного из различных подвидов туляремийного микроба методом твин-экстракцией или водно-фенольным способом, не имеют каких-либо характерных особенностей.

С учетом полученных нами ранее данных [3] и о том, что ЛПС туляремийного микроба обладает выраженной иммуногенностью, свидетельствуют

о возможности применения ЛПС туляремийного микроба в качестве средства, повышающего резистентность организма экспериментальных животных в отношении *F. tularensis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Адамс Г.А. Выделение липополисахаридов из грамотрицательных бактерий / Г.А. Адамс // Методы исследования углеводов: Пер. с англ. – М.: Мир, 1975. – С. 126–130.
3. Дубровина В.И., Коновалова Ж.А., Николаев В.Б., Войткова В.В. и др. Особенности влияния липополисахарида туляремийного микроба разных подвидов на метаболическую активность фагоцитов в условиях *in vitro* // Проблемы особо опасных инфекций. – 2011. – № 108. – С. 57–60.
4. Исупов И.В., Бугоркова С.А., Кутырев В.В. Патоморфологические аспекты доклинических испытаний различных вакцин против чумы, сибирской язвы и холеры – Саратов: ОАО «Приволжское книжное издательство», 2004. – 180 с.
5. Николаев В.Б. Физико-химические и иммунобиологические свойства антигенов туляремийного микроба: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.07 / В.Б. Николаев; ФГУЗ Иркутск НИПЧИ Сибири и ДВ Роспотребнадзора. – Иркутск, 2005. – 23 с.
6. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. – М.: Мир, 1969. – 645 с.
7. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
8. Серов В.В., Ярыгин Н.Е., Пауков В.С. Патологическая анатомия. – Атлас. – М.: Медицина, 1986. – 368 с.

REFERENCES

1. Avtandilov G.G. Medical morphometry / G.G. Avtandilov. – M.: Medicina, 1990. – 384 s.

2. Adams G.A. Secretion of lipopolysaccharide from gram-negative bacterium / G.A. Adams // *Metody issledovaniya uglevodov: Per. s angl.* – M.: Mir, 1975. – S. 126–130.
3. Dubrovina V.I., Konovalova Zh.A., Nikolaev V.B., Vojtkova V.V. Peculiarities of influence of lipopolysaccharide of tularemia microbe of different subspecies on metabolic activity of fagocytes *in vitro* // *Problemy osobo opasnyh infekcij.* – 2011. – № 108. – S. 57–60.
4. Isupov I.V., Bugorkova S.A., Kutyrev V.V. Patomorphological aspects of preclinical tests of different anti-plague, anti-anthrax and anti-cholera vaccines. – Saratov: OAO «Privolzhskoe knizhnoe izdatel'stvo», 2004. – 180 s.
5. Nikolaev V.B. Physicochemical and immunobiological features of antigens of tularemia microbe: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 03.00.07 / V.B. Nikolaev; FGUZ Irkutsk NIPChI Sibiri i DV Rospotrebnadzora. – Irkutsk, 2005. – 23 s.
6. Lili R. Pathohistological technique and practical histochemistry. – M.: Mir, 1969. – 645 s.
7. Merkulov G.A. Course of pathohistological technique. – L.: Medicina, 1969. – 423 s.
8. Serov V.V., Jarygin N.E., Paukov V.S. Pathological anatomy. – Atlas. – M.: Medicina, 1986. – 368 s.

Сведения об авторах

Витязева Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела микробиологии чумы ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел. 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)

Старовойтова Татьяна Пантелеевна – научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Николаев Валерий Борисович – старший научный сотрудник биохимического отдела ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Корытов Константин Михайлович – лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Information about the authors

Vityazeva Svetlana Aleksandrovna – candidate of medical sciences, scientific officer of the department of microbiology of plague of Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor (Irkutsk, Trilissera str., 78, 664047; tel. 8 (3952) 22-01-35, fax: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)

Starovoytova Tatiana Panteleevna – scientific officer of the department of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor

Dubrovina Valentina Ivanovna – doctor of medical sciences, MD, senior scientific officer, head of the department of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor

Nikolaev Valeriy Borisovich – senior scientific officer of the biochemical department of Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor

Korytov Konstantin Mikhaylovich – research laboratory assistant of the laboratory of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor

Э.Г. Гольдапель, Л.В. Миронова, М.В. Афанасьев, С.В. Балахонов

**АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ «ДОМАШНЕГО ХОЗЯЙСТВА»
НЕТОКСИГЕННЫХ ШТАММОВ *VIBRIO CHOLERAЕ*, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ
СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА****ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»
Роспотребнадзора, г. Иркутск**

Проведен анализ структуры комплекса генов «домашнего хозяйства» нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae*. Исследовано 20 изолятов, которые дифференцировались на девять сиквенс-типов, пять из которых – уникальных. Установлена кластеризация по принадлежности к серогруппе: в одну группу вошли все штаммы RO варианта холерного вибриона и один O139 серогруппы, в другую – все штаммы O1 серогруппы. В ряде случаев установлена связь сиквенс-типа с местом и временем выделения штаммов, однако объединение штаммов в наиболее распространенный сиквенс-тип, не зависело от пространственно-временных характеристик.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, аллельный полиморфизм, мультилокусное сиквенс-типирование

**ALLELIC POLYMORPHISM OF ATOXIGENIC *VIBRIO CHOLERAЕ* STRAINS
OF HOUSEKEEPING GENES ISOLATED IN SIBERIA AND FAR EAST****E.G. Goldapel, L.V. Mironova, M.V. Afanas'ev, S.V. Balakhonov****Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, Irkutsk**

There were atoxigenic *Vibrio cholerae* strains housekeeping genes analyzed. There were studied 20 isolates, in which nine sequence types have determined and five of which have described as unique. There were clusters formed as belonging to serogroup: first cluster includes RO-variant strains and one O139 serogroup strain of *V. cholerae*, second – all O1 serogroup *V. cholerae* strains. There are sequence types associated with place and time isolation strains in some cases, although differentiation of the strains, which are formed the dominant sequence type strains group have no spatial and temporal characteristics associated.

Key words: *Vibrio cholerae*, allelic polymorphism, multi locus sequence typing

ВВЕДЕНИЕ

Холера – особо опасное инфекционное заболевание, склонное к пандемическому распространению [4]. По данным ВОЗ ежегодно холерой заболевают от трех до пяти миллионов человек, с более чем 2 % (до 120 тыс.) летальных исходов [11]. За всю историю человечества известно о семи пандемиях, инфекционным агентом которых являлся холерный вибрион. Первые шесть пандемий, как принято считать, были обусловлены классическим биоваром *V. cholerae*, а последняя – биоваром эльтор холерного вибриона [2, 5]. Нехарактерная продолжительность во времени седьмой пандемии относительно предшествующих, географическая распространенность, способность возбудителя персистировать в определенных экологических нишах и существование его авирулентных вариантов определяет необходимость углубленного исследования особенностей *Vibrio cholerae*.

Эпидемиологические наблюдения за холерой, с точки зрения молекулярной эпидемиологии, были ограничены до начала 70-х годов в связи с отсутствием информативных методов типирования. Однако, последние десятилетия, характеризующиеся развитием ДНК-технологий, включающих методы типирования при помощи секвенирования, открыли новые возможности в изучении микроорганизмов [1, 3, 9, 12]. Один из таких методов – мультилокусное сиквенс-типирование

(MLST), впервые разработанный и описанный в 1998 г. M.C. J. Maiden et al. для исследования *Neisseria meningitidis* [7]. Данный метод, заключающийся в анализе нуклеотидных последовательностей нескольких «housekeeping» генов, ставший «преемником» мультилокусного энзим-электрофореза, был обозначен в работе M.V. Larsen как «золотой стандарт» в типировании многих видов микроорганизмов [6]. На этапах становления применения MLST в изучении *V. cholerae* использовались различные схемы, в том числе вариант, включающий определение структуры четырех генов «домашнего хозяйства» (*mdh*, *hlyA*, *recA*, *dnaE*) [3]. В настоящее время представлены более развернутые схемы MLST, но стандартной по-прежнему не существует [8, 10].

Цель работы: анализ структуры комплекса генов «домашнего хозяйства» нетоксигенных штаммов *V. cholerae*, изолированных на территории Сибири и Дальнего Востока.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе исследовано 20 нетоксигенных штаммов *V. cholerae*, изолированных в Сибири и на Дальнем Востоке в период эпидемиологического благополучия в разные годы седьмой пандемии, как из объектов окружающей среды – 19, так и из клинического материала – 1. Исследованные штаммы типичны по культурально-морфологическим и биохимическим свойствам, 15 из них характеризуются принадлежностью к *V. cholerae*

О1 серогруппе, 1 – к *V. cholerae* O139 серогруппе и 4 штамма – к *V. cholerae* RO варианту.

ДНК выделяли раствором додецилсульфата натрия с дальнейшей депротенизацией смесью хлороформ – изоамиловый спирт и осаждением этиловым спиртом. Концентрация ДНК определялась на спектрофотометре NanoVue Plus (GE Health Care, США).

Для мультилокусного секвенирования использована схема Garg P. с соавт., включающая определение нуклеотидной последовательности генов «домашнего хозяйства»: *dnaE*, *lap*, *recA*, *pgm*, *gyrB*, *cat*, *chi*, *gmd*, *rstA* [8].

Для амплификации указанных генов использовались две программы: 1 – для генов *dnaE*, *lap*, *pgm*, *cat*, *rstA*; 2 – для генов *recA*, *chi*, *gmd*, *gyr*.

Программа 1:

Стартовая денатурация 95 °С – 5 мин

Денатурация 94 °С – 30 с

Отжиг праймеров 60 °С – 30 с 25 циклов

Элонгация 72 °С – 30 с

Заключительная элонгация 72 °С – 5 мин.

Программа 2: отличалась от первой температурой отжига праймеров, которая составила 58 °С.

Ампликоны перед сиквенсной реакцией обрабатывались щелочной фосфатазой (1 Ед) и экзонуклеазой I (10 Ед) «Fermentas» (Литва).

Секвенирование анализируемых генов осуществлялось с использованием набора ABI Prism BigDye v.1.1 Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit («Applied Biosystems», США) на ДНК-анализаторе ABI Prism 3130 Genetic Analyzer («Applied Biosystems», США).

Полученные нуклеотидные последовательности анализировались в программе VectorNTI v. 10.0 (Invitrogen Corp., USA). Для статистического анализа фрагментов генов применялась программа DNASequencesPolymorphism v. 5.10.01 (Universitat de Barcelona, Spain) и Bionumerix 6.0 (Applied Maths, Бельгия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении кластерного анализа по структуре гена *dnaE* выявлено пять аллелей. Уникальным генотипом обладают штаммы *V. cholerae* И-1353 (выделен в Приморском крае в 2000 году) и *V. cholerae* RO 4-06 (изолирован в Иркутской области в 2006 г.). Количество полиморфных сайтов в структуре анализируемого участка – 19 с 20 мутациями. Анализ мутаций показал, что 18 относится к синонимичным, 2 – к несинонимичным. Индекс полиморфизма составил 0,58.

По структуре гена *lap* исследуемые штаммы распределились на восемь генотипов. У одного штамма (*V. cholerae* 4-06) отсутствовал ген, у трех – уникальные аллели (*V. cholerae* И-1353, *V. cholerae* И-16, *V. cholerae* И-1421). Обособленным генотипом характеризовались изоляты из Приморского края, образовавшие два генотипа, к одному относятся выделенные в 2000 г., а к другому – в 2006 г. Количество полиморфных сайтов совпадает с количеством замен и составляет 18 (17 синонимичных и 1 несинонимичная). Индекс полиморфизма составил 0,81.

При кластерном анализе данных секвенирования гена *gyrB* выявлено семь генотипов, пять из которых уникальны (штаммы *V. cholerae* И-1353, *V. cholerae*

И-16, *V. cholerae* И-1421, *V. cholerae* 4-06, *V. cholerae* 99-06-В). Количество синонимичных замен 24, в 23 полиморфных сайтах. Индекс полиморфизма – 0,58.

По структуре гена *chi* выявлено шесть генотипов, в числе которых четыре уникальных – штаммы *V. cholerae* И-1353, *V. cholerae* И-16, *V. cholerae* И-1421, *V. cholerae* 4-06. Количество полиморфных сайтов 38 с 39 мутациями, из которых 33 синонимичные и 6 несинонимичные. Индекс полиморфизма 0,51.

Единственным наиболее консервативным в ряду исследуемых генов оказался ген *gmd*. В один генотип вошли 14 штаммов, принадлежащие к О1 серогруппе, штамм *V. cholerae* И-1421 отличается лишь одним нуклеотидом от указанных выше. У штаммов RO отсутствовал данный ген. Уникальный генотип выявлен у *V. cholerae* O139 серогруппы И-16, который характеризуется наличием 135 полиморфных сайтов. Полиморфизм данного гена подтвердился при сопоставлении нуклеотидных последовательностей в международной базе данных GenBank. Сходство составило 100 % и 99 % с депонированными фрагментами штаммов, той же серогруппы, под регистрационными номерами AS238 и SG20 соответственно. Индекс полиморфизма – 0,24.

Особое внимание стоит уделить аллельной вариабельности генов *pgm*, *recA*, *cat*, *lap* поскольку для них характерен наибольший индекс полиморфизма в данной выборке 0,84; 0,7; 0,7; 0,81 соответственно. Сопоставление результатов кластерного анализа по структуре генов *recA* и *cat* показало идентичность распределения штаммов по генотипам для того и другого локуса. По указанным генам штаммы дифференцируются на восемь генотипов, с одним доминирующим, включающим 11 изолятов.

Ген *rstA*, входящий в состав мобильных генетических элементов, ассоциированных с патогенностью холерного вибриона (профаги CTX и RS1), по результатам ПЦР отсутствует в геноме всех исследованных штаммов, что стало основанием для исключения его из схемы типирования.

Анализ комплекса семи «housekeeping» генов показал, что исследуемые штаммы дифференцируются на девять сиквенс-типов. При этом прослеживаются те же закономерности кластеризации штаммов, что и по отдельным локусам. Так, уникальным сиквенс-типом обладают пять штаммов *V. cholerae* (4-06, И-16, И-1353, И-1421, 99-06-В). Кроме того, отдельные сиквенс-типы образуют два штамма, выделенные из поверхностных водоемов Приморского края в 2000 г. (*V. cholerae* И-1354, *V. cholerae* И-1357), два штамма из того же региона 2006 г. (150-06-В, 151-06-В) и два изолята, выделенные в г. Иркутске в 2010 г. (*V. cholerae* И-1447, *V. cholerae* И-1452). Индекс Хантера-Гастона в целом по выборке составил 0,79 (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате мультилокусного сиквенс-типирования нетоксигенных штаммов *V. cholerae*, изолированных из поверхностных водоемов на фоне эпидемиологического благополучия в разные периоды седьмой пандемии установлен полиморфизм структуры их «housekeeping» генов (табл. 1).

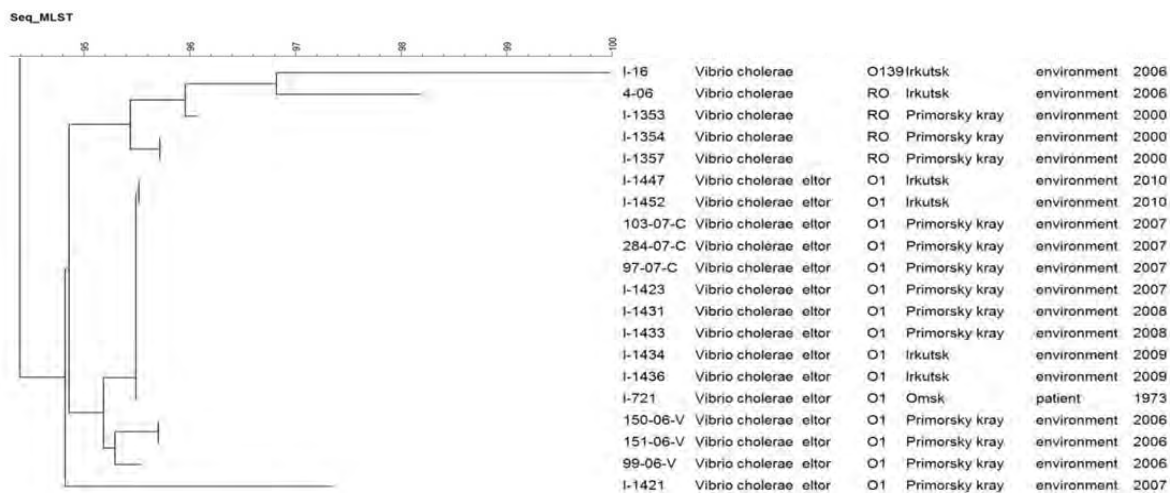


Рис. 1. Дендрограмма, построенная по алгоритму neighbor joining, на основании анализа нуклеотидных последовательностей комплекса генов «домашнего хозяйства» 20 штаммов *V. cholerae*.

Таблица 1

Анализируемые фрагменты генов

Ген	Кодируемый продукт	Размер секвенированного фрагмента, п.о.	Количество генотипов
<i>dnaE</i>	DNA polymerase III alpha subunit	406	5
<i>lap</i>	leucyl aminopeptidase	390	6
<i>recA</i>	recombinase A	579	8
<i>pgm</i>	phosphoglucomutase	554	9
<i>gyrB</i>	DNA gyrase subunit B	495	6
<i>cat</i>	catalase	490	8
<i>chi</i>	chitinase	284	6
<i>gmd</i>	GDP-mannose 4,6-dehydratase	416	3

При этом кластеризация прослеживается по принадлежности штаммов к серогруппе. В один кластер вошли все штаммы *V. cholerae* RO варианта и один O139 серогруппы, в другой – все штаммы O1 серогруппы. В ряде случаев установлена связь сиквенс-типа штамма с местом и временем его выделения, вместе с тем, объединение штаммов, в наиболее распространенный сиквенс-тип не зависело от пространственно-временных характеристик. Следует выделить четыре локуса (*pgm*, *recA*, *cat*, *lap*), по которым распределение генотипов штаммов отличалось от данных комплексного анализа, лишь на 1–2 аллельных профиля, а в случае гена *pgm* – совпадало с сиквенс-типами, определенными по совокупности генов. Поскольку единая схема MLST для *V. cholerae* до настоящего времени не определена, в перспективе возможно применение сокращенного варианта, используемой в данной работе схемы, включающую изучение структуры генов: *dnaE*, *lap*, *recA*, *pgm*, *gyrB*, *cat*, *chi*, *gmd*, *rstA*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Achtman M. et al. Multilocus sequence typing as a replacement for serotyping in *Salmonella enterica* // PLoS

Pathog. – 2012. – Vol. 8. – N 6. – e1002776. doi: 10.1371/journal.ppat.1002776

2. Bogard R.W., Davies B.W., Mekalanos J.J. MetR-regulated *Vibrio cholerae* metabolism is required for virulence // MBio. – 2012. – Vol. 3, N 5. – e00236-12. doi: 10.1128/mBio.00236-12

3. Boonsilp S. et al. A single multilocus sequence typing (MLST) scheme for seven pathogenic *Leptospira* species // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2013. – Vol. 7, N 1. – e1954. doi: 10.1371/journal.pntd.0001954

4. Byun R. et al. Evolutionary relationships of pathogenic clones of *Vibrio cholerae* by sequence analysis of four housekeeping genes // Infect. Immun. – 1999. – Vol. 67, N 3. – P. 1116-1124.

5. Faruque S.M., Albert M.J., Mekalanos J.J. Epidemiology, genetics, and ecology of toxigenic *Vibrio cholerae* // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 1998. – Vol. 62, N 4. – P. 1301-1314.

6. Larsen M.V. et al. Multilocus sequence typing of total-genome-sequenced bacteria // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50, N 4. – P. 1355-1361. doi: 10.1128/JCM.06094-11

7. Maiden M.C. et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within

populations of pathogenic microorganisms // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95, N 6. – P. 3140–3145.

8. Molecular epidemiology of O139 *Vibrio cholerae*: mutation, lateral gene transfer, and founder flush / Garg P. [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9, N 7. – P. 810–814.

9. Moschioni M. et al. Sequence analysis of 96 genomic regions identifies distinct evolutionary lineages within CC156, the largest *Streptococcus pneumoniae* clonal complex in the MLST database // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 4. – e61003. doi: 10.1371/journal.pone.0061003.

10. Octavia S. [et al.] Population structure and evolution of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* by multilocus sequence typing // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 6. – e65342. doi: 10.1371/journal.pone.0065342

11. World Health Organization. Cholera. 2012. Fact sheet N 107 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/index.html>.

12. Yeo M. et al. Multilocus sequence typing (MLST) for lineage assignment and high resolution diversity studies in *Trypanosoma cruzi* // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2011. – Vol. 5, N 6. – e1049. doi: 10.1371/journal.pntd.0001049

Сведения об авторах

Гольдапель Эдуард Геннадьевич – младший научный сотрудник лаборатории холеры ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; e-mail: tapuz82@mail.ru)

Миронова Лилия Валерьевна – кандидат медицинских наук, исполняющая обязанности заведующей лабораторией холеры ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; e-mail: mironova-lv@yandex.ru)

Афанасьев Максим Владимирович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; e-mail: afanasev-max@mail.ru)

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел. (3952) 220-135).

Information about the authors

Goldapel Eduard Gennadievich – junior scientific officer of the laboratory of cholera of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (Irkutsk, Trilissera str., 78, 664047; e-mail: tapuz82@mail.ru)

Mironova Liliya Valerievna – candidate of medical sciences, acting head of the laboratory of cholera of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (Irkutsk, Trilissera str., 78, 664047; e-mail: mironova-lv@yandex.ru)

Afanasev Maksim Vladimirovich – candidate of medical sciences, chief scientific officer of the department of epidemiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (Irkutsk, Trilissera str., 78, 664047; e-mail: afanasev-max@mail.ru)

Balakhonov Sergey Vladimirovich – doctor of medical sciences, MD, professor, director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (Irkutsk, Trilissera str., 78, 664047; tel. (3952) 220-135).

В.И. Дубровина, Г.Б. Мухтургин, С.В. Балахонов, С.А. Витязева, Т.П. Старовойтова,
Т.А. Иванова, Ж.А. Коновалова, А.М. Владимирова

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ШТАММОВ ЧУМНОГО МИКРОБА С РАЗЛИЧНЫМ ПЛАЗМИДНЫМ СОСТАВОМ

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Иркутск

В статье представлены данные о влиянии плазмидного состава чумного микроба на его адгезивные свойства и фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов в условиях *in vitro*. Показано, что штаммы чумного микроба разных подвидов, отличающиеся по плазмидному профилю, в частности отсутствию одной из плазмид (pYP, pYV), обладают низкой адгезивной активностью и способствуют повышению поглотительной способности фагоцитов лабораторных животных.

Ключевые слова: возбудитель чумы, адгезия, фагоциты

STUDYING OF IMMUNOPHYSIOLOGICAL PROPERTIES OF *YERSINIA PESTIS* STRAINS WITH VARIOUS PLASMID COMPOSITION

V.I. Dubrovina, G.B. Mukhturgin, S.V. Balakhonov, S.V. Vityazeva, T.P. Starovoytova,
T.A. Ivanova, Zh.A. Konovalova, A.M. Vladimirova

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, Irkutsk, Russia

Data of *Yersinia pestis* plasmid structure influence on its adhesive properties and phagocytic activity of peritoneal macrophages *in vitro* are represented. It is shown that *Y. pestis* strains of diverse subspecies differing by a plasmid profile, particularly by one of the plasmids (pYP, pYV) lacking, possess low adhesive activity and promote the increase of laboratory animal phagocyte absorbing capacity.

Key words: *Yersinia pestis*, adhesion, phagocyte

Актуальным направлением в изучении патогенеза чумы является исследование особенностей иммунофизиологических процессов и механизмов адаптации, возникающих у возбудителя чумы *Yersinia pestis* с различным плазмидным составом при взаимодействии с организмом хозяина. Одним из признаков вирулентности чумного микроба является способность бактериальных клеток при помощи ряда белков (адгезин, инвазин, Ail, YadA, YadB, YadC, Pla, and pN 6) фиксироваться на поверхности эритроцитов и проникать внутрь фагоцитов с последующей дезорганизацией их мембран, вызывая, как следствие, уменьшение кислородной емкости крови и интоксикацию [1, 2, 5–7, 14]. При инфекционном процессе, вызванном *Y. pestis*, происходит нарушение окислительного фосфорилирования и транспорта электронов в ферментной цепи за счет торможения энзиматической активности дегидрогеназ. Активность ферментов гликолиза (гексокиназы, фосфогексоизомеразы, альдолазы, глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы) у чумного микроба значительно выше активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), 6-фосфоглюконат-дегидрогеназы и транскетолазы. Из перечисленных энзимов апопомического пути наиболее низкой активностью обладает Г6ФДГ [8]. Антимикробный потенциал фагоцитирующих клеток, способный определять развитие типовых патологических процессов, является физиологической основой клеточной защиты макроорганизма от возбудителя чумы. В настоящее время фагоцитарная система макроорганизма рассматривается как важнейший

эффектор структурного гомеостаза, направленный на уничтожение микробов [1, 8].

В связи с этим, проведение экспериментальных исследований по установлению патогенных эффектов возбудителя на макроорганизм является актуальной проблемой патологической физиологии, поскольку большая часть патогенного потенциала чумного микроба, циркулирующего в природных очагах, для людей остается неизвестной.

Цель работы – оценить адгезивные свойства штаммов чумного микроба с разным плазмидным составом и их влияние на поглотительную способность фагоцитов в условиях *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали 5 штаммов *Y. pestis* subspecies *altaica* и *Y. pestis* subsp. *pestis* из коллекции музея ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (табл. 1).

Штаммы чумного микроба культивировали на агаре Хоттингера pH 7,2 при 28 °C 48 часов, смывали 0,9 % ЗФР. Бактериальную взвесь ($1 \cdot 10^9$ КОЕ/мл по ОСО 10 ед.) раститровывали до концентрации $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл. Работа с материалом, зараженным ПБА I–II группы патогенности, проводилась в соответствии с Санитарными правилами «Безопасность работы с микроорганизмами I–II группы патогенности (опасности)» СП 1.3.1285-03.

Эксперименты выполнены на 60 морских свинках (200–250 г) и 10 беспородных белых мышах (18–20 г) обоих полов. Животных выводили из эксперимента в соответствии с «Правила лабораторной практики»,

Таблица 1

Характеристика тестируемых штаммов чумного микроба

Штамм	Место выделения	Плазмидный состав	Вирулентность для белых мышей (LD ₅₀), м.к.
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И–2638	Тувинский природный очаг чумы	pYP ⁺ pYV ⁺ pTP33 ⁺ pYT ⁺	10/высоковирулентный
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И–3479	Иркутский противочумный институт	pYP ⁺ pYV ⁺ pTP33 ⁺ pYT ⁺	Авирулентный
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И–3480	Иркутский противочумный институт	pYP ⁺ pYV ⁺ pTP33 ⁺ pYT ⁺	Авирулентный
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>altaica</i> И–2359	Горно-алтайский природный очаг чумы	pYP ⁺ pYV ⁺ pYT ⁺	4·10 ⁴ /слабовирулентный
<i>Y. pestis</i> EV НИИЭГ	о. Мадагаскар	pYP ⁺ pYV ⁺ pYT ⁺	3·10 ⁸ /остаточная вирулентность

утвержденных Приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.; Принципы надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009).

Материалом для получения эритроцитов служила венозная кровь клинически здоровых лабораторных животных. Адгезивную активность выявляли по методу В.И. Брилис с соавт. (1986) [6] в собственной модификации [9] по коэффициенту адгезии (КА). Фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов (ПМ) определяли по поглотительной способности фагоцитов (фагоцитарный индекс поглощения, ФИП, %), примированных чумным микробом с разным плазмидным составом в течение 30 минут при 37 °С. Контролем служили интактные фагоциты. Анализ полученных результатов осуществляли стандартными статистическими методами и выражали как среднее (М) и стандартное отклонение (s). Для сравнения средних из выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. Для выяснения общего характера распределения вычисляли показатели асимметрии и эксцесса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что чумной микроб, независимо от его фенотипических свойств, проявляет высокую способность реагировать с эритроцитами белых мышей. Максимальные значения коэффициента адгезии (табл. 2) зарегистрированы для штамма *Y. pestis* subsp. *pestis* И–2638. У штамма *Y. pestis* subsp. *altaica* И–2359, а также у *Y. pestis* subsp. *pestis* И–3479, и *Y. pestis* subsp. *pestis* И–3480 показатели адгезивной способности в отношении эритроцитов белых мышей были ниже по сравнению с *Y. pestis* И–2638 (в 4,3; 6,6 и 8,4 раза, соответственно).

Таблица 2

Значения коэффициента адгезии

Штаммы	Значение КА (%)
<i>Y. pestis</i> EV	15,2 ± 0,8
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>altaica</i> И–2359	21,0 ± 0,9
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И–2638	92,0 ± 2,3
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И–3479	14,0 ± 0,7
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И–3480	11,0 ± 1,7

Возбудитель чумы, циркулирующий на территории природных очагов Сибири, отличается по плазмидному составу, питательным потребностям, ферментативной активности и вирулентности для различных видов диких и лабораторных животных. Так, имеются сведения о различиях биохимических свойств у штаммов алтайского и основного подвидов [3, 4]. Для их дифференциации рядом исследователей предложен тест для определения Г6ФДГ активности чумного микроба [13].

Известно, что чумной микроб, в зависимости от его фенотипических свойств, обладает разным уровнем Г6ФДГ активности [10]. Так, у *Y. pestis* subsp. *pestis* И–2638 содержание этого фермента в среднем в 2,0–2,3 раза ниже по сравнению с остальными клетками чумного микроба ($p = 0,017$), взятых в эксперимент. У двух изогенных вариантов вирулентного штамма *Y. pestis* subsp. *pestis* И–2638 – *Y. pestis* subsp. *pestis* И–3479 и *Y. pestis* subsp. *pestis* И–3480 и *Y. pestis* subsp. *altaica* существенных различий Г6ФДГ активности не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназная активность *Y. pestis*

Штаммы	Уровень активности Г6ФДГ
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>altaica</i> И–2359	0,34 ± 0,90
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И–2638	0,15 ± 2,30
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И–3479	0,30 ± 0,68
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И–3480	0,32 ± 1,73

Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют о наличии корреляционной связи между каталитической способностью Г6ФДГ чумного микроба и его адгезивной активностью ($r = -0,85$). У вирулентного штамма *Y. pestis* И–2638 при наличии низкой активности Г6ФДГ отмечается высокая адгезивная способность. Показано, что при повышении показателей Г6ФДГ происходит заметное снижение способности чумного микроба фиксироваться на поверхности эритроцита. Предположительно, изменения в адгезивных и ферментативных свойствах *Y. pestis* связаны с особенностями его плазмидного профиля. Результаты, полученные в ходе исследования, подтверждают данные других авторов [13] о низкой способности вирулентных

штаммов экспрессировать активную форму Г6ФДГ из-за миссенс-мутаций (замена пролина на серин в аминокпозиции 155).

Установлена высокая поглотительная способность (ФИП: $M = 9,4; s = 0,4$) фагоцитов морской свинки (табл. 4) в отношении *Y. pestis* subsp. *altaica* И-2359 (pYR+pYV+pYT⁺). Наименьшие значения индекса поглощения ($M = 4,7; s = 0,5$) выявлены у фагоцитов, примированных *Y. pestis* subsp. *pestis* И-2638 (pYR+pYV+pTP33+pYT⁺), что, на наш взгляд, может быть связано с наличием в геноме штамма, выделенного в Тувинском природном очаге чумы, плазмиды pTP33, опосредованно влияющей на ингибирование механизмов фагоцитоза. В настоящее время значение этой криптической плазмиды в определении биологических свойств чумного микроба до конца не выяснено. Высказано предположение, что плазида pTP33 является продуктом рекомбинационного контегративного взаимодействия плазмид pYR и pYT *Y. pestis* [4].

Таблица 4
Поглотительная способность (ФИП) фагоцитов морской свинки

Штаммы	ФИП (%)
<i>Y. pestis</i> EV	6,81 ± 0,8
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>altaica</i> И-2359	9,21 ± 0,9
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И-2638	4,71 ± 0,5
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И-3479	7,11 ± 0,3
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И-3480	7,63 ± 0,5

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результатах проведенных опытов показаны различия в адгезивной активности штаммов чумного микроба с разным плазмидным составом, выделенных в Горно-Алтайском и Тувинском природных очагах. Штаммы чумного микроба разных подвидов, отличающиеся по плазмидному профилю, в частности отсутствию одной из плазмид (pYR, pYV), обладают низкой адгезивной активностью и способствуют повышению поглотительной способности фагоцитов лабораторных животных. Можно предположить, что важную роль в этих процессах играет плазида кальцийзависимости, которая может обуславливать способность бактерий вирулентных штаммов ингибировать активность клеток иммунофагоцитарной системы. Вероятно, плазида пестициногенности также может опосредовано участвовать в этом процессе. Полученные в ходе исследования данные указывают, что штаммы *Y. pestis* И-3479, *Y. pestis* И-3480, утратившие плазмиды pYR и pYV, обладают низкими показателями адгезивной активности, имеют высокие показатели активности Г6ФДГ по сравнению с *Y. pestis* subsp. *pestis* И-2638 (pYR+pYV+pTP33+pYT⁺).

Выявленные в ходе экспериментов данные о различиях в поглотительной способности ПМ в отношении *Y. pestis* subsp. *altaica* И-2359, *Y. pestis* subsp. *pestis* И-3479, *Y. pestis* subsp. *pestis* И-3480 по сравнению с *Y. pestis* subsp. *pestis* И-2638, вероятно

обусловлены их плазмидным профилем, в частности наличием плазмиды pYV или pTP33.

Данное обстоятельство, на наш взгляд, может опосредованно влиять на ингибирование механизмов фагоцитоза.

Полученные в ходе экспериментов данные могут быть использованы при изучении молекулярно-генетических основ патогенеза инфекционного процесса, направлений его развития и определения действия эффективных форм вакцинных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов А.П. Факторы *Yersinia pestis*, обеспечивающие циркуляцию и сохранение возбудителя чумы в экосистемах природных очагов // Журн. молекул. генетика, микробиология и вирусология. – 2002. – № 3. – С. 3–4.
2. Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П., Дальвадянц С.М., Кутырев В.В. Эндотоксин *Yersinia pestis*: особенности структуры, рецепции и механизмов индукции цитопатогенных эффектов (обзор) // Проблемы особо опасных инфекций – Саратов – 2008. – № 4 (98) – С. 43–48.
3. Балахонов С.В. Геномные маркеры возбудителей чумы, псевдотуберкулеза, холеры, бруцеллеза: дисс. ... докт. мед. наук. – Саратов, 2000. – 263 с.
4. Балахонов С.В., Вержуцкий Д.Б., Корзун В.М. и др. Современное состояние природных очагов чумы Сибири // Журнал инфекционной патологии. – 2009. – Т. 16, № 3. – С. 16–20.
5. Бахтеева И.В. Исследование функциональной активности рН 6 антигена *Yersinia pestis* с помощью наборов изогенных мутантов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 28 с.
6. Брилис В.И. и др. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лаб. дело. – 1986. – № 4. – С. 210–212.
7. Варивода Т.Ю., Каграманов В.С. Изучение влияния антигенов чумного микроба на возникновение гипоксического состояния у экспериментальных животных // Сборник материалов международной научной конференции. Проблемы биологической и экологической безопасности. 22–25 мая. – 2000. – Оболенск. – С. 23–24.
8. Домарадский И.В. Чума: современное состояние, гипотезы, проблемы. – Саратов: Изд-во Саратовского медицинского ин-та, 1993. – 130 с.
9. Иванова Т.А. и др. Методические рекомендации по использованию показателей адгезивной активности *Yersinia pestis* для оценки вирулентности. – Иркутск, 2012. – 8 с.
10. Коновалова Ж.А., Мухтургин Г.Б., Дубровина В.И., Иванова Т.А. и др. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы чумного микроба *Yersinia pestis* с разным плазмидным профилем и взаимодействующих с ним перитонеальных макрофагов морских свинок // Известия Иркутского государ. ун-та. – 2011. – Серия «Биология. Экология». – Т. 4, Вып. 4. – С. 53–57.
11. Ценева Г.Я., Солодовникова Н.Ю., Воскресенская Е.А. Молекулярные аспекты вирулентности иерсиний // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 248–266.

12. Bearden S.W., Sexton J.P. et al. Attenuated enzootic (pestoides) isolates of *Yersinia pestis* express active aspartase // C. Microbiology. – 2009. – Vol. 155, Part 1. – P. 198–209.

13. Mikula K.M., Kolodziejczyk R., Goldman A. *Yersinia* infection tools – characterization of structure and function of adhesions // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 08 January 2013 | doi: 10.3389/fcimb.2012.00169.

REFERENCES

1. Anisimov A.P. Factors of *Yersinia pestis*, providing circulation and preservation of plague pathogen in ecosystems of nature foci // Zhurn. molek. genetika, mikrobiologija i virusologija. – 2002. – № 3. – S. 3–4.

2. Afanas'eva G.A., Chesnokova N.P., Dal'vadjanc S.M., Kutjrev V.V. Endotoxin *Yersinia pestis*: features of structure, reception and mechanisms of induction of cytopathogenic effects (review) // Problemy osobo opasnyh infekcij – Saratov – 2008. – № 4 (98) – S. 43–48.

3. Balahonov S.V. Genomic markers of plague, pseudotuberculosis, cholera and brucellosis pathogens : diss. ... dokt. med. nauk. – Saratov, 2000. – 263 s.

4. Balahonov S.V., Verzhuckij D.B., Korzun V.M. i dr. Modern conditions of nature foci of plague in Siberia // Zhurnal infekcionnoj patologii. – 2009. – T. 16, № 3. – S. 16–20.

5. Bahteeva I.V. Research of functional activity of rN 6 antigene *Yersinia pestis* with use of sets of isogenic mutants: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – M., 2008. – 28 s.

6. Brilis V.I. i dr. Method of study of adhesive process of mictorganisms // Lab. delo. – 1986. – № 4. – S. 210–212.

7. Varivoda T.Ju., Kagramanov V.S. Study of influence of antigens of plague microbe on the appearance of hypoxic condition in experimental animals // Sbornik materialov mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii. Problemy biologicheskoy i jekologicheskoy bezopasnosti. 22–25 maja. – 2000. – Obolensk. – S. 23–24.

8. Domaradskij I.V. Plague: modern condition, hypothesis, problems. – Saratov: Izd-vo Saratovskogo medicinskogo in-ta, 1993. – 130 s.

9. Ivanova T.A. i dr. Guideline on the use of indices of adhesive activity of *Yersinia pestis* for evaluation of virulence. – Irkutsk, 2012. – 8 s.

10. Konovalova Zh.A. Muhturgin G.B., Dubrovina V.I., Ivanova T.A. i dr. Activity of glucose-6-phosphatedehydrogenase of plague microbe *Yersinia pestis* with different plasmide profile and interacting with it peritoneal macrophages of guinea pigs // Izvestija Irkutskogo gosudar. un-ta. – 2011. – Serija «Biologija. Jekologija». – T. 4, Vyp. 4. – S. 53–57.

11. Ceneva G.Ja., Solodovnikova N.Ju., Voskresenskaja E.A. Molecular aspects of virulence of *Yersinia pestis* // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. – 2002. – T. 4, № 3. – S. 248–266.

12. Bearden S.W., Sexton J.P. et al. Attenuated enzootic (pestoides) isolates of *Yersinia pestis* express active aspartase // C. Microbiology. – 2009. – Vol. 155, Part 1. – P. 198–209.

13. Mikula K.M., Kolodziejczyk R., Goldman A. *Yersinia* infection tools – characterization of structure and function of adhesions // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 08 January 2013 | doi: 10.3389/fcimb.2012.00169.

Сведения об авторах

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)

Мухтургин Геннадий Борисович – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных животных ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Балахонov Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, директор ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Витязева Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела микробиологии чумы ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Старовойтова Татьяна Пантелеевна – научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Иванова Татьяна Александровна – заведующая лабораторией экспериментальных животных ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Коновалова Жанна Анатольевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-производственного отдела ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Владимирова Алена Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Information about the authors

Dubrovina Valentina Ivanovna – doctor of biological sciences, MD, chief scientific officer, head of laboratory of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor (Irkutsk, Trilissera str., 78, 664047; tel. (3952) 22-01-35, fax: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)

Mukhturgin Gennadiy Borisovich – junior scientific officer of laboratory of experimental animals of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor

Balakhonov Sergey Vladimirovich – doctor of medical sciences, MD, professor, director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor

Vityazeva Svetlana Aleksandrovna – candidate of medical sciences, scientific officer of the department of microbiology of plague of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor

Starovoytova Tatiana Panteleevna – scientific officer of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor

Ivanova Tatiana Aleksandrovna – head of the laboratory of experimental animals of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor

Konovalova Zhanna Anatolievna – candidate of medical sciences, chief scientific officer of research-and-production department of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor

Vladimirova Alena Mikhaylovna – junior scientific officer of laboratory of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor

Е.А. Карпова ¹, О.Г. Щукина ², В.В. Бенеманский ², О.П. Ильина ¹

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА НАНО-СЕЛЕНА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

¹ ФГБОУ ВПО «Иркутская государственная сельскохозяйственная академия», г. Иркутск

² ИЛЦ ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия», г. Ангарск

В статье представлены сравнительные результаты морфологических и гистохимических исследований внутренних органов при токсическом поражении организма четыреххлористым углеродом и при их коррекции нанокмозитным препаратом селена. Показано, что препарат наноселена, полученный на матрице арабиногалактана, обладает гепатопротекторными свойствами, что проявляется в защитном действии гепатоцитов от токсического повреждения тетрахлорметаном. При этом морфологически выявляется мелкокапельная жировая дистрофия на 7-й день эксперимента, которая полностью исчезает к 14 дню и гепатоциты имеют мономорфные размеры с хорошо выраженным ядром и равномерно распределенным хроматином. Сохраняется активность ферментов, гликогена, уменьшается содержание липидов. Нанокмозитный препарат селена в значительной степени снижает токсическое воздействие четыреххлористого углерода на гепатоциты.

Ключевые слова: тетрахлорметан, гепатоциты, дистрофия, нано-селен, гепатопротектор

ESTIMATE PATHOMORPHOLOGY OF NANO-SELENIUM BIOLOGY INFLUENCE UNDER THE POISONOUS ACTION TO THE HEPART

Е.А. Karpova ¹, O.G. Sh'ukina ², V.V. Benemansky ², O.P. Il'ina ¹

¹ Irkutsk State Agricultural Academy, Irkutsk

² Angarsk State Technical Academy, Angarsk

The result presents in the article of the morphological and histochemical studies of the liver on the model of experiment toxic hepatitis CCl₄ on rats and this correction nanopreparation of selenium. It has been shown that the drag of nanoselenium in the arabinogalactan matrix has hepato-protective property. This is manifests in the protective effect of hepatocyte damage from the toxic carbon tetrachloride. On the seventh day of experiment ascertained atomized fatty degeneration, it will has disappear by fourteenth day of experiment, then hepatocytes has monomorphic sizes and well-marked nucleus and evenly distributed chromatin. The activity of enzymes and glycogen preserves, the lipid content reduce. The nanocomposite preparation of selenium reduces poisonous action to hepatocytes.

Key words: carbon tetrachloride, hepatocytes, dystrophy, nanoselenium, hepatoprotector

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

В создании лекарственных препаратов особое внимание уделяют размеру частиц. Диспергирование во многом изменяет фармакологическое действие препаратов. Привлекает особое внимание создание препаратов на основе токсичных веществ, которые бы в итоге обладали равной активностью, но со значительно меньшим повреждающим или токсическим действием. Так известно, что селен является эссенциальным микроэлементом, с узкими границами между терапевтической и токсической дозами.

Селен входит в активный центр фермента глутатионпероксидазы, участвует в антиоксидантной защите организма. Помимо этого, селен играет фундаментальную роль во многих метаболических функциях. Он участвует в поддержании иммунной системы [9, 12], улучшает подвижность сперматозоидов [10], активизирует гормоны щитовидной железы [13, 14], дефицит селена связан с повышенной заболеваемостью раком [11, 15]. Сочетание введенной дозы и химической формы селена играют важную роль в определении его токсичности [7].

Известен целый ряд неорганических и органических производных селена, однако проблема оптимальной обеспеченности организма этим микроэлементом еще далека от разрешения. Особенно этот

вопрос актуален в условиях Иркутской области – геохимическая провинция с низким содержанием селена, и, как следствие недостаточное его содержание в организме животных и человека, где этот микроэлемент выполняет ряд важных физиологических функций.

В Иркутском Институте Химии им. А.Е. Фаворского получены и разработаны лабораторные партии оригинальных нанобиокмозитов элементный селен/арабиногалактан, перспективных для визуальной флуоресцентной диагностики и лечения в биомедицине [5]. Изучение действия на организм животных данного нанобиокмозита явилось целью нашего исследования.

Применение методов оценки состояния различных органов и тканей, а, следовательно, и целостного организма при действии как токсических, так и лекарственных веществ, требует глубокого понимания множества физиологических процессов, направленных на поддержание гомеостаза. Как правило, характер ответной реакции напрямую связан с морфофункциональным состоянием той или иной ткани организма.

Для более детального исследования ответной реакции организма на действие CCl₄ и коррекции поражения нано-Se была выбрана печень. Этот орган способен накапливать скрытые повреждения, которые проявляются в ближайšie или отдаленные

сроки. Повреждающее действие на печень проявляется в повышении активности печеночных ферментов (сукцинатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы), гипогликемии, а морфологически – в развитии жировой, белковой, гидропической дистрофии и гибели гепатоцитов.

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение морфофункционального состояния регенерирующей печени крыс после токсического поражения печени CCl_4 и коррекции поражения препаратом наноселена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования были проведены на крысах породы Вистар массой 180–220 г, разводимых в виварии отдела токсикологии Ангарской государственной технической академии (ветеринарное удостоверение 238 № 0018942 от 22 ноября 2011 г.), в осенне-зимний период.

Животные были разделены на 4 группы. Токсическое поражение печени воспроизводили четыреххлористым углеродом, который вводили в 50 % масляном растворе подкожно в объеме 0,4 мл/100 г массы крысы в течение 4 дней [8]. Первой группе воспроизводили только поражение печени. Второй группе арабиногалактан (АГ) вводили перорально с помощью зонда в дозе 20 мг/100 г массы животного [1]. Третьей группе – нано-Se вводили также перорально с помощью зонда в дозе 2 мг/100 г массы животного (исходя из информации о содержании селена и эффективных доз селенита натрия) (табл. 1). Материал для исследования забирали на 7 и 14 сутки. Контролем служили интактные крысы, выращенные в тех же условиях вивария. Введение изучаемых веществ осуществляли за 1 час до применения гепатотоксина [8].

Таблица 1

Дизайн эксперимента

Воздействие на животных	Число особей, n
CCl_4	10
CCl_4 + АГ	10
CCl_4 + НаноSe	10
Интактные животные	10

После декапитации животных брали образцы печени, мозга для гистологического и гистохимического исследования. Органы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина для последующей гистологической обработки. Для гистохимического исследования образцы нефиксированной ткани печени замораживали в криостате и готовили срезы. В органах определяли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по Нахласу, щелочной фосфатазы (ЩФ) методом азосочетания, содержание гликоген по методу Шифф – иодной реакции, липидов – окраской суданом черным. Исследования проводили в Ангарской государственной технической академии, согласно применяемым техникам окраски [3, 4, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопическом исследовании на 7-й день эксперимента в группе CCl_4 в печени отмечены проявления выраженной жировой дистрофии гепатоцитов в области центральных вен, что подтверждается гистохимическими исследованиями. Гепатоциты увеличены в размере, с округлыми вакуолями различных размеров со смещением ядра к клеточной мембране. Большинство гепатоцитов с практически опустошенной цитоплазмой, пикнотичными и гиперхромными ядрами, что свидетельствует о состоянии паранекроза. По периферии этих очагов гепатоциты были меньшего

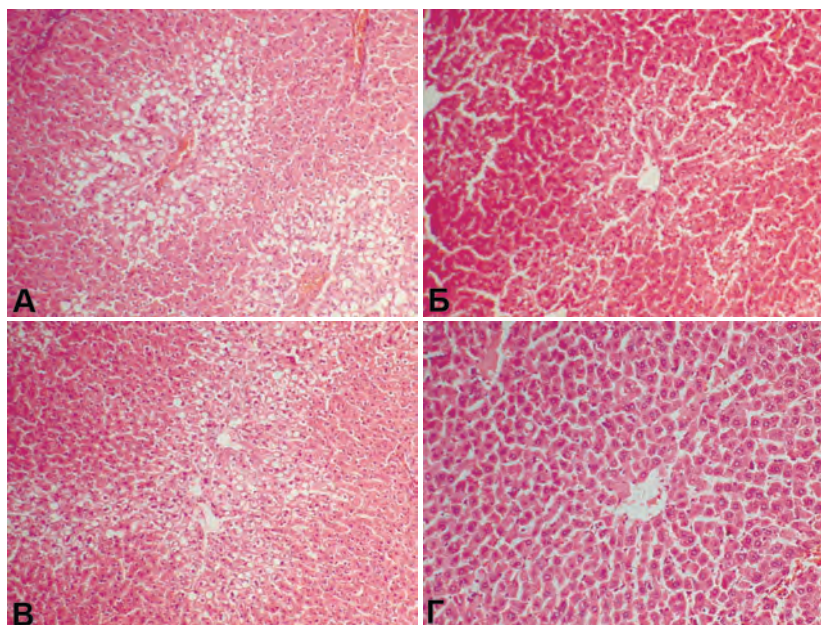


Рис. 1. Печень крысы. **А** – CCl_4 (7-е сутки эксперимента); **Б** – CCl_4 + нано-Se (7-е сутки эксперимента) небольшое расширение синусоидов, отсутствует гемодинамическое расстройство. В цитоплазме выявляются вакуоли (м.б. гидропическая дистрофия); **В** – CCl_4 (14-е сутки эксперимента); **Г** – CCl_4 + нано-Se (14-е сутки эксперимента). Окр. Гематоксилин-эозин.

размера с гиперхромным ядром (рис. 1А). На 7-й день эксперимента в группе nano-Se в печени отмечается средне- и мелкокапельная жировая инфильтрация вокруг центральных вен (рис. 1Б). Размер гепатоцитов практически соответствовал интактным животным. Встречаются лишь отдельные гепатоциты в состоянии паранекроза с опустошенной цитоплазмой и гиперхромным пикнотичным ядром. Биллиарный эпителий не был изменен, воспалительных инфильтратов не отмечено, также не отмечено застойного полнокровия в магистральных сосудах и капиллярах.

На 14-й день эксперимента в группе животных nano-Se гепатоциты без выраженной зернистой дистрофии, имеют более-менее мономорфные размеры с хорошо выраженным ядром и равномерно распределенным хроматином (рис. 1Г). Гепатоциты с гиперхромным ядром очень редки. Магистральные сосуды и синусоиды свободны от элементов крови.

Также выявленное скопление липидов было подтверждено гистохимическим исследованием (рис. 2А, Б). На 7-е сутки эксперимента при исследовании на общие липиды в группе CCl_4 -очаги ярко-выраженной жировой инфильтрации. При введении nano-Se – очаги инфильтрации липидов значительно меньших

размеров и не так явно выражены. Содержание общих липидов на 14-е сутки (рис. 2Б) – выраженное отсутствие образования липидов в клетках печени при коррекции препаратом nano-Se токсического поражения печени (рис. 2Б)

На 7-е сутки эксперимента в группе CCl_4 активность щелочной фосфатазы увеличена как в желчных капиллярах, так и магистральных желчных протоках (рис. 2 В – 1). В опытной группе активность ЩФ заметно снижена (рис. 2 в-2), на 14 день эксперимента она сохраняется, но в норму приходит не полностью.

Поскольку арабиногалактан сам обладает мембранотропными свойствами и оказывает протективное действие на гепатоциты, представилось интересным сравнить действие чистого арабиногалактана на гепатоциты, в сравнение с препаратом nano-Se, где элементный Se встроен в решетку арабиногалактана.

Содержание гликогена в печени в обеих группах на 7 день эксперимента оставалось выше, чем в группе CCl_4 . В группе АГ и nano-Se отмечено диффузное снижение гликогена. На 14-й день эксперимента гликоген приходит в норму. В группе АГ все также заметно его снижение по сравнению с интактными животными. Однако в группе nano-Se содержание гли-

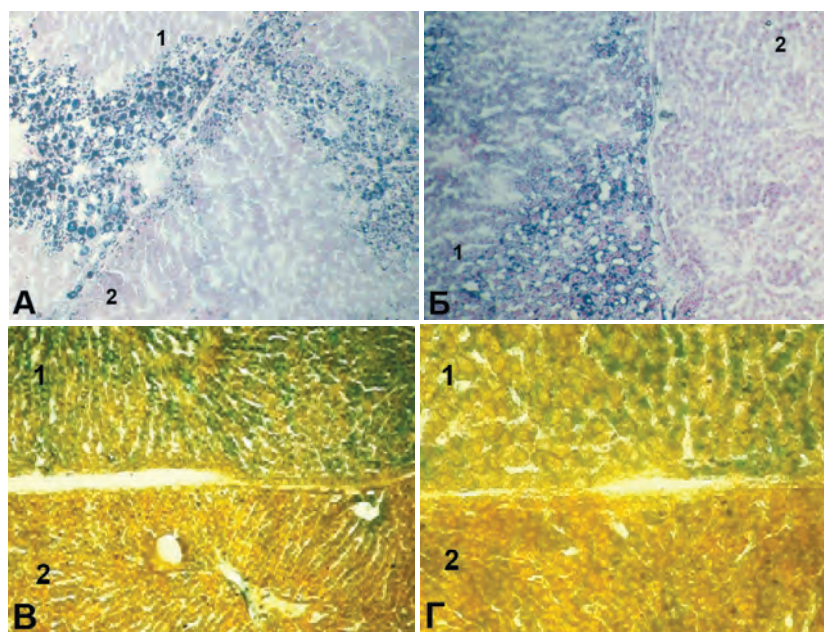


Рис. 2. 1 – группа CCl_4 ; 2 – опытная группа nano-Se. **А, Б** – выраженное скопление липидов в области центральных вен на 7-е и 14-е сут. эксперимента соответственно. Окраска суданом черным. **В, Г** – определение активности ЩФ на 7-е и 14-е сут. эксперимента соответственно. Окр. методом азосочетания.

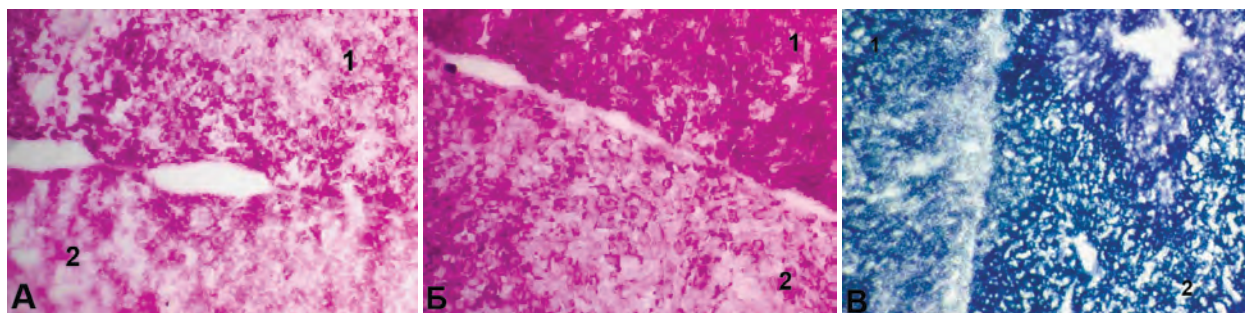


Рис. 3. 1 – действие nano-Se; 2 – действие арабиногалактана. **А, Б** – гликоген. Окр. методом Шиффа. **В** – определение СДГ по Нахласу. 1 – выраженное снижение активности сукцинатдегидрогеназы в печени при воздействии CCl_4 . 2 – АГ.

когена на 14-й день эксперимента даже значительно выше, чем у интактных животных (рис. 3 а, б).

Активность сукцинатдегидрогеназы заметно увеличена в группе АГ (рис. 3 В – 2) по сравнению с группой CCl_4 (рис 3. В–1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рассматривая особенности течения патологического процесса в организме при интоксикации CCl_4 , следует отметить выраженность дегенеративных процессов в печени и головном мозге [2], что было подтверждено в нашем опыте. CCl_4 вызывает изменения ткани печени, наибольшей чувствительностью к повреждающему действию токсического агента обладают гепатоциты. Некротические и дистрофические процессы в них наиболее выражены на 7-е сутки эксперимента после отравления, это отражается в изменении ультраструктуры и морфологии клеток печени, в резком снижении содержания гликогена, увеличении синтеза нейтрального жира и развитии жировой инфильтрации. Под влиянием CCl_4 угнетается пролиферация гепатоцитов и последующая их цитодифференцировка, образуются многочисленные атипические митозы, замедляется формирование печеночных балок [8].

В то же время при профилактическом введении АГ и в большей степени препарата нано-Se, отмечается значительный положительный эффект как на уровне метаболических процессов (нормализация активности ферментов в печени: СДГ, ЩФ и содержание гликогена и липидов), так и на морфоструктуре гепатоцитов. При данном токсическом воздействии печень является наиболее чувствительным к повреждению органом, определяющим дальнейшую патологию организма. В связи с этим профилактическое и лечебное применение нано-Se улучшает морфофункциональное состояние печени.

ВЫВОДЫ

1. АГ снижает токсическое воздействие CCl_4 на печень и на организм в целом.

2. Нано-Se в значительной степени снижает токсическое воздействие CCl_4 на печень, что проявляется в меньшей степени дегенерации гепатоцитов, уменьшении жировой дистрофии и нормализации активности ферментов в цитоплазме гепатоцитов.

3. В восстановительном периоде (14-е сутки после воздействия) морфологически структура печени, а также метаболические процессы (активность СДГ, ЩФ, содержание гликогена и общих липидов) при введении нано-Se в незначительной степени отличались от интактных животных.

Гибель паренхимы при хроническом гепатите высокой степени активности проявляется некрозом клеток печени (рис. 1). Скопление апоптотических и атрофированных гепатоцитов с застоем в синусоидах также заметно снижалось при коррекции поражения нанопрепаратом. Метаболическая гетерогенность, которая наблюдается при зональных повреждениях печени при токсическом воздействии углеводов была слабо выражена или вовсе не выражена после дачи крысам нано-Se.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуцол Л.О. Патогенетическое обоснование применения арабиногалактана для коррекции нарушений в печени при интоксикациях фенолгидразином и этиленгликолем: Дис. ... канд. биол. наук: 14.00.16 / Л.О. Гуцол. – Иркутск, 2006. – 165 с.

2. Дядик В.П., Бычкова В.И., Перикисное окисление липидов и их обмен при вирусном гепатите // Врачебное дело. – 1986. – № 11. – С. 114–117.

3. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – 5-е изд. – Л.: Медицина, 1969. – 424 с.

4. Основы гистологии и гистологической техники / под ред. В.Г. Елисеева, М.Я. Субботина и др. – М.: Медицина, 1967. – 268 с.

5. Отчетный доклад РАН: научные достижения РАН в 2011 году. – М.: Наука, 2012. – С. 42.

6. Пирс Э. Гистохимия / Под ред. проф. В. В. Португалова. – М.: Изд-во иностранной лит., 1962. – 962 с.

7. Струев И.В., Симахов Р.В. Селен, его влияние на организм и использование в медицине / Под ред. проф., д.б.н. Н.Н. Ильинских // Естественные и гуманитарные науки. – Томск, 2006. – Т. 3. – Вып. 2.

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

9. Corazza A. and Boffito C. Mercury dosing solutions for fluorescent lamps // Journal of Physics D-Applied Physics. – 2008. – Vol. 41. – P. 144007.

10. Eckelman M. J., Anastas P. T., Zimmerman J. B. Spatial Assessment of Net Mercury Emissions from the Use of Fluorescent Bulbs // Environmental Science & Technology. – Nov 15 2008. – Vol. 42. – P. 8564–8570.

11. Engelhaupt E. Do compact fluorescent bulbs reduce mercury pollution? // Environmental Science & Technology. – 2008. – Vol. 42. – P. 8176–8176.

12. Griffiths C., McGartland A., Miller M. A comparison of the monetized impact of IQ decrements from mercury emissions // Environ Health Perspect. – Jun 2007. – Vol. 115. – P. 841–847.

13. Hildenbrand V.D., Denissen C.J.M., Ajhp Van der Pol, Hendriks A.H.C. et al. Reduction of mercury loss in fluorescent lamps coated with thin metaloxide films // Journal of the Electrochemical Society. – Jul 2003. – Vol. 150. – P. 147–155.

14. Johnson N.C., Manchester S., Sarin L., Gao Y.M. et al. Mercury vapor release from broken compact fluorescent lamps and in situ capture by new nanomaterial sorbents // Environmental Science & Technology. – Aug 1, 2008. – Vol. 42. – P. 5772–5778.

15. Ralston N. Nanomaterials: Nano-selenium captures mercury // Nature Nanotechnology. – Sep 2008. – Vol. 3. – P. 527–528.

REFERENCES

1. Gucol L.O. Pathogenetic prove of use of arabinogalactine for correction of disorders in liver at the intoxications by phenylhydrazine and ethylene glycol: Dis. ... kand. biol. nauk: 14.00.16 / L.O. Gucol. – Irkutsk, 2006. – 165 s.

2. Djadik V.P., Bychkova V.I. Lipid peroxidation and their exchange at virus hepatitis // *Vrachebnoe delo.* – 1986. – № 11. – S. 114–117.
3. Merkulov G.A. Course of pathohistological technique. – 5-e izd. – L.: Medicina, 1969. – 424 s.
4. Basis of histology and histologic technique / pod red. V.G. Eliseeva, M.Ja. Subbotina i dr. – M.: Medicina, 1967. – 268 s.
5. Report of RAS: scientific achievements of RAS in 2011. – M.: Nauka, 2012. – S. 42.
6. Pirs Je. Histochemistry/ Pod. red. prof. V.V. Portugalova. – M.: Izd-vo inostrannoj lit., 1962. – 962 s.
7. Struev I.V., Simahov R.V. Selenium, its effect on the organism and using in medicine / Pod red. prof., d.b.n. N.N. Il'inskih // *Estestvoznaniye i gumanizm.* – Tomsk, 2006. – T. 3. – Vyp. 2.
8. Management on the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / Pod obshhej redakciej chlena-korrespondenta RAMN, professora R.U. Habrieva. – 2-e izd., pererab. i dop. – M.: OAO «Izdatel'stvo «Medicina», 2005. – 832 s.
9. Corazza A. and Boffito C. Mercury dosing solutions for fluorescent lamps // *Journal of Physics D-Applied Physics.* – 2008. – Vol. 41. – P. 144007.
10. Eckelman M. J., Anastas P. T., Zimmerman J. B. Spatial Assessment of Net Mercury Emissions from the Use of Fluorescent Bulbs // *Environmental Science & Technology.* – Nov 15 2008. – Vol. 42. – P. 8564–8570.
11. Engelhaupt E. Do compact fluorescent bulbs reduce mercury pollution? // *Environmental Science & Technology.* – 2008. – Vol. 42. – P. 8176–8176.
12. Griffiths C., McGartland A., Miller M. A comparison of the monetized impact of IQ decrements from mercury emissions // *Environ Health Perspect.* – Jun 2007. – Vol. 115. – P. 841–847.
13. Hildenbrand V.D., Denissen C.J.M., Ajhp Van der Pol, Hendriks A.H.C. et al. Reduction of mercury loss in fluorescent lamps coated with thin metaloxide films // *Journal of the Electrochemical Society.* – Jul 2003. – Vol. 150. – P. 147–155.
14. Johnson N.C., Manchester S., Sarin L., Gao Y.M. et al. Mercury vapor release from broken compact fluorescent lamps and in situ capture by new nanomaterial sorbents // *Environmental Science & Technology.* – Aug 1, 2008. – Vol. 42. – P. 5772–5778.
15. Ralston N. Nanomaterials: Nano-selenium captures mercury // *Nature Nanotechnology.* – Sep 2008. – Vol. 3. – P. 527–528.

Сведения об авторах

Карпова Екатерина Александровна – аспирант кафедры анатомии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВПО «Иркутская государственная сельскохозяйственная академия» (664038, Иркутская обл., п. Молодежный; факс: 8(3952) 29-09-75; e-mail: katerinka200488@gmail.com)

Щукина Ольга Геннадьевна – младший научный сотрудник ИЛЦ НИИ биофизики при ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, Иркутская область, г. Ангарск, ул. Партизанская, 2, а/я 4380; тел.: 8 (3955) 95-70-74, факс: 8 (3955) 95-70-68; e-mail: olga.shhukina.81@mail.ru)

Бенеманский Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека, ведущий научный сотрудник ИЛЦ НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Ильина Ольга Петровна – доктор ветеринарных наук, профессор кафедры анатомии и ветеринарно-санитарной экспертизы, декан факультета биотехнологии и ветеринарной медицины ФГБОУ ВПО «Иркутская государственная сельскохозяйственная академия» (664038, Иркутская обл., п. Молодежный, тел.: 8 (3952) 29-09-75, 8 (9025) 60-21-97; e-mail: dekanat.bwm@gmail.com)

Сведения об авторах

Karpova Ekaterina Aleksandrovna – post-graduate student of the department of anatomy and veterinary-sanitary expertise of Irkutsk State Agricultural Academy (Irkutsk region, Molodezhnyi village, 664038; fax: 8 (3952) 29-09-75; e-mail: katerinka200488@gmail.com)

Shchukina Olga Gennadjevna – junior scientific officer of Test Laboratory Center of Scientific Research Institute of Biochemistry of Angarsk State Technical Academy (Irkutsk region, Angarsk, Partizanskaya str., 2, P.O.B. 4380, 665830; tel.: 8 (3955) 95-70-74, fax: 8 (3955) 95-70-68; e-mail: olga.shhukina.81@mail.ru)

Benemanskiy Victor Victorovich – doctor of medical sciences, MD, professor of the department of ecology and life activity safety, leading scientific officer of Test Laboratory Center of Scientific Research Institute of Biochemistry of Angarsk State Technical Academy

Iljina Olga Petrovna – doctor of veterinary sciences, professor of the department of anatomy and veterinary-sanitary expertise, dean of the faculty of biotechnology and veterinary medicine of Irkutsk State Agricultural Academy (Irkutsk region, Molodezhnyi village, 664038; tel.: 8 (3952) 29-09-75, 8 (9025) 60-21-97; e-mail: dekanat.bwm@gmail.com)

С.Н. Козлов, В.Б. Николаев, Е.Ю. Марков, Л.В. Миронова, Л.Я. Урбанович

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ G СУБКЛЕТОЧНЫМИ ФРАКЦИЯМИ *VIBRIO CHOLERAЕ* O1 И O139 СЕРОГРУПП

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (Иркутск)

С использованием диффузионного теста в субстратном агарозном геле в стерильных субклеточных фракциях холерного вибриона O1 и O139 серогрупп, полученных из лизированных мочевиной живых микробных клеток, обнаружена способность к протеолизу кроличьих и человеческих иммуноглобулинов G. Субстратный электрофорез выявил обладающие IgG-протеазной активностью полипептиды как в водорастворимой, так и мембранной фракциях исследованных штаммов, отличающихся молекулярными массами. Выявлены отличия в IgG-протеазной активности субклеточных фракций *ompT*⁺ и *ompT*⁻ штаммов холерного вибриона.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, протеазы, субклеточные фракции, энзим-электрофорез, иммуноглобулины G

PROTEOLYTIC CLEAVAGE OF IMMUNOGLOBULINS G BY SUBCELLULAR FRACTIONS OF *VIBRIO CHOLERAЕ* O1 AND O139 SEROUGROUPS

S.N. Kozlov, V.B. Nikolaev, E.Yu. Markov, L.V. Mironova, L.Ya. Urbanovich

Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадzor, Irkutsk

With the use of diffusion test in substrate agarose gel in sterile subcellular fractions of *Vibrio cholerae* O1 and O139 serogroups, got from by the lysis urea of living microbial cells, found out a ability for the proteolysis of rabbit and human immunoglobulins of class G. Substrate electrophoresis detected polypeptides with IgG-protease activity both in water-soluble and membrane fractions of the strains with different molecular masses. Differences in IgG-protease activity of subcellular fractions of *V. cholerae ompT*⁺ and *ompT*⁻ strains were determined.

Key words: *Vibrio cholerae*, proteases, subcellular fraction, enzyme-electrophoresis, immunoglobulins G

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в патогенезе холеры центральное место принадлежит холерному токсину, однако вирулентность возбудителя холеры носит выраженный полидетерминантный характер [11]. К настоящему времени описан ряд дополнительных факторов патогенности холерного вибриона, в том числе представляющих собой ферменты, такие как нейраминидаза [10], гемагглютинин-протеаза [15], протеаза PrtV [18]. Тем не менее, роль дополнительных факторов в развитии заболевания остается недостаточно изученной. Интерес к исследованию дополнительных факторов патогенности холерного вибриона обусловлен и тем, что у больных острыми кишечными инфекциями обнаруживаются патогенные штаммы холерного вибриона, вызывающие диарейные заболевания за счет дополнительных факторов патогенности [5]. Одним из условий реализации холерным вибрионом своего патогенного потенциала является способность к противодействию различным звеньям иммунной системы хозяина [7]. Известно, что многие патогены обладают иммуноглобулиндеградирующими протеазами (IdeS-протеазы и т.д.), однако сведения о их наличии у холерного вибриона отсутствуют. Ранее нами было показано наличие в препаратах субклеточных фракций холерного вибриона O1 и O139 серогрупп желатиназной и казеиназной протеазной активности [4], задача настоящей работы заключалась в изучении способности субклеточных фракций холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп разной эпидзначимости гидролизовать кроличьи и человеческие иммуноглобулины класса G.

Цель работы: изучить способность субклеточных фракций холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп разной эпидзначимости гидролизовать кроличьи и человеческие иммуноглобулины класса G.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стерильные препараты субклеточных фракций – мочевиновые экстракты (МЭ) и наружные мембраны (НМ) – получали, лизируя (и одновременно обеззараживая) живые клетки холерного вибриона 4,5 М раствором мочевины по методу A. Lohia с соавт. [12] в нашей модификации [3]. Всего в работе использовали 10 штаммов холерного вибриона O1 и O139 серогрупп: два токсигенных штамма (*Vibrio cholerae eltor* M 878, И-1263 и восемь нетоксигенных штаммов, выделенных из воды поверхностных водоемов (*V. cholerae eltor* И-129-05-В, 2-01, И-1369, И-1368, И-638, 2131, 1291, *V. cholerae* O139 И-16).

Наличие у штаммов холерного вибриона гена *ompT* определяли в ПЦР с использованием специфических праймеров с последующей электрофоретической детекцией результатов в 1,5 % агарозном геле: *ompT* F – АТТGGTTCTGGTTCTTCCG и *ompT* R – ТТТGCАТТАТСТТCTGGGA [14].

Солюбилизацию белков фракции НМ, предварительно обработанной саркозинатом натрия [16], проводили раствором Тритона X-100 (Sigma) в присутствии 0,005 М ЭДТА (Sigma).

Суммарную протеазную активность препаратов оценивали в субстратном диффузионном тесте в 1%-ом агарозном геле, используя в качестве субстрата 0,5%-й раствор IgG, а в качестве положительного кон-

троля – раствор трипсина и протеиназы К. Ферментативную активность определяли по образованию вокруг лунок прозрачного ореола на фоне матового субстрата после осаждения 10%-й трихлоруксусной кислотой, степень активности оценивалась по величине радиуса ореола в миллиметрах. Для оценки наличия IgG-протеазной активности использовали иммуноглобулины, выделенные комбинированным методом из нормальной кроличьей сыворотки [13] и препараты коммерческих человеческих IgG (Sigma, ICN) в конечной концентрации 0,5 %. Для оценки степени чистоты иммуноглобулинов проводили диск-электрофорез в 12,5%-ом полиакриламидном геле (ПААГ) в присутствии додецилсульфата натрия по общепринятому методу.

Состав протеаз определяли методом энзим-электрофореза в 7,5 %-ном полиакриламидном геле, импрегнированном желатином, казеином, кроличьими и человеческими IgG (конечная концентрация 0,1 %) по методу С. Neussen и Е.В. Dowdle [8], с окраской гелей кумасси ярко-синим. О протеолитической активности судили по светлым зонам гидролиза на фоне окрашенного субстрата.

Анализ полученных электрофореграмм проводили с использованием системы гель-документирования Gel-Doc XR⁺ и компьютерной программы Image Lab 2.01 (Bio-Rad). Статистическую обработку проводили общепринятыми методами, рассчитывая среднеарифметические величины и их ошибки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что обработка живых клеток холерного вибриона 4,5 М раствором мочевины позволяет получать стерильные лизаты, сохраняющие свои нативные свойства, включая гидролазную (липолитическую и протеазную) активность [1]. Это позволило приступить к дальнейшему изучению выявленных протеаз, в частности, оценить их способность гидролизовать различные субстраты, включая иммуноглобулины человека, что может представлять один из существенных механизмов патогенеза холерной инфекции [9]. Из числа дополнительных ферментативных факторов, потенциально подходящими на эту роль, могут быть белки наружной мембраны, в особенности белок OmpT, обладающий у энтеробактерий протеазной активностью [17]. Результатами ПЦР-анализа было продемонстрировано наличие гена *ompT* у большинства взятых в работу штаммов холерного вибриона [2].

Субклеточные фракции, полученные лизисом клеток холерного вибриона раствором мочевины с последующим дифференциальным центрифугированием, оказались способными гидролизовать IgG человека и кролика, что было продемонстрировано как в диффузионном тесте, так и в энзим-электрофорезе, с использованием в качестве субстрата человеческих коммерческих и выделенных нами кроличьих иммуноглобулинов G. В экспериментах использовали препараты IgG, свободные от примесей, что подтверждено результатами SDS-электрофореза.

Результаты диффузионного теста с использованием IgG показал, что все препараты МЭ холерных ви-

брионов обладают IgG-деградирующей активностью с разной степенью интенсивности, что выразилось в неодинаковых размерах зон гидролиза: у штамма *V. cholerae* eltor И-1263 – $2,00 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$), *V. cholerae* М 878 – $3,00 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$), *V. cholerae* И-638 и И-1368 – $1,00 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$), *V. cholerae* 2-01, 129-05-В, И-1369, И-1368 – $2,00 \pm 0,04$ мм, *V. cholerae* О139 И-16 – $1,00 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$). У препаратов НМ из штаммов *V. cholerae* М 878, 129-05-В, 2131, 1291 размер зон гидролиза составил $1,00 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$), из штаммов *V. cholerae* И-638, И-1368, И-1369 – $1,70 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$), из штамма *V. cholerae* И-1263, 2-01 – $1,00 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$), из штамма *V. cholerae* О139 И-16 – $1,00 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$).

Зимографический анализ препаратов МЭ и НМ выявил количественные и качественные различия в спектре протеаз, что выразилось в расположении зон гидролиза в полиакриламидном геле. В препаратах МЭ обнаружено до 6 зон гидролиза, соответствующие полипептидам с молекулярными массами от 100 до 80 кДа, тогда как в препаратах НМ выявлено до двух зон гидролиза субстрата с мол. массой 40–38 кДа (рис. 1).

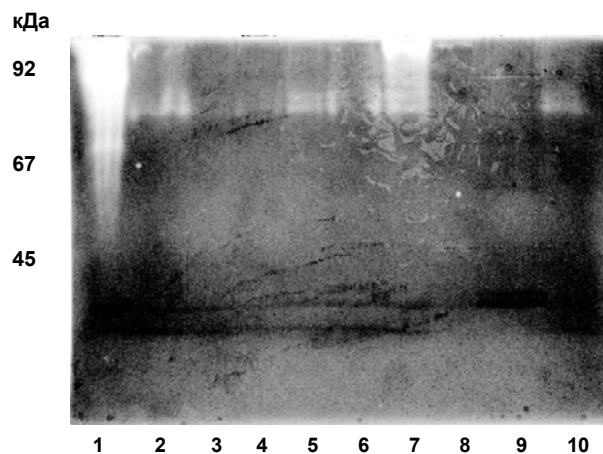


Рис. 1. Энзим-электрофорез мочевиновых экстрактов (МЭ) *V. cholerae* с использованием в качестве субстрата человеческого IgG. 1 – препарат МЭ *V. cholerae* eltor О1 М-878; 2 – препарат МЭ *V. cholerae* eltor О1 И-1368; 3 – препарат МЭ *V. cholerae* eltor 129-05-В; 4 – препарат МЭ *V. cholerae* eltor 2-01; 5 – препарат МЭ *V. cholerae* eltor И-1369; 6 – препарат МЭ *V. cholerae* eltor 2131; 7 – Препарат МЭ *V. cholerae* eltor И-1263; 8 – Препарат МЭ *V. cholerae* eltor 1291; 9 – препарат МЭ *V. cholerae* О139 И-16; 10 – препарат МЭ *V. cholerae* eltor И-638.

Сравнивая IgG-протеазную активность субклеточных фракций с активностью по отношению к стандартным субстратам (желатин, казеин) нами отмечено то, что используемые для положительного контроля трипсин и протеиназа К не гидролизуют иммуноглобулины, обладающие резистентностью к действию протеаз с широкой субстратной специфичностью, что вполне согласуется с опубликованными данными [6].

Используя препараты НМ токсигенного и не содержащего холерный токсин штаммов проведена экстракция мембраносвязанных протеаз. Зимографический анализ выявил в экстракте НМ из нетоксигенного штамма *V. cholerae* И-638 две протеазы

с молекулярными массами 38 и 40 кДа, тогда как в экстракте НМ токсигенного *V. cholerae* И-1263 – одну протеазу с молекулярной массой 120 кДа. Необходимо отметить, что *ompT*⁺ штаммы гидролизуют препараты IgG, образуя зоны протеолиза, соответствующие полипептиду с молекулярной массой 38 кДа, в то время как у препаратов экстрактов из наружных мембран, полученных из *ompT*⁻ штаммов (*V. cholerae* eltor 129-05 В, 2131) таких зон протеолиза не было, что указывает на возможное участие в этом процессе мембранного белка *OmpT*.

Определенный вклад в защитную реакцию слизистых оболочек кишечника, помимо sIgA, могут вносить и обнаруживаемые в секретах слизистых IgG. Гидролиз холерным вибрионом IgG может являться дополнительным механизмом, способствующим более интенсивной диссеминации возбудителя в организме, и возможно, быть одной из причин вибриононосительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в субклеточных фракциях холерного вибриона обнаружена IgG-протеазная активность в отношении человеческих и кроличьих иммуноглобулинов, установлено наличие как растворимых, так и мембраносвязанных протеаз в препаратах МЭ и НМ соответственно, гидролизующих иммуноглобулины G, что может являться одним из дополнительных патогенетических механизмов развития холерной инфекции. Целесообразно для решения вопроса относительно природы IgG-протеазной активности провести пептидное картирование обнаруженных протеаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов С.Н., Николаев В.Б., Марков Е.Ю. и др. Гидролазная активность препаратов наружных мембран холерных вибрионов // Материалы XI межгосударственной научно-практической конференции. – 2012. – Саратов. – С. 119–121.
2. Козлов С.Н., Николаев В.Б., Марков Е.Ю. и др. Мембраносвязанные протеазы *OmpT*⁺ и *OmpT*⁻ штаммов холерного вибриона // Журн. микробиол. – 2013. – № 2. – С. 3–12.
3. Марков Е.Ю., Урбанович Л.Я., Голубинский Е.П. и др. Наружные мембраны холерного вибриона как потенциальный компонент химической вакцины // Журн. микробиол. – 1995. – № 2. – С. 86–89.
4. Николаев В.Б., Марков Е.Ю., Урбанович Л.Я. и др. Протеазный спектр наружных мембран *Vibrio cholerae* O1 и O139 серогрупп // Журнал инфекционной патологии. – Иркутск, 2009. – Т. 16, № 3. – С. 41–44.
5. Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Москвитина Э.А. и др. Холера в начале XXI века, прогноз // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2005. – № 3. – С. 44–48.
6. Brezski R.J., Jordan R.E. Cleavage of IgGs by proteases associated with invasive diseases: an evasion tactic against host immunity? // Mabs. – 2010. – Vol. 2, N 3. – P. 212–220.
7. Haiko J., Suomalainen M., Ojala T. et al. Invited review: Breaking barrier - attack on innate immune

defences by *ompT* surface proteases of enterobacterial pathogens // Innate Immun. – 2009. – Vol. 15, N 2. – P. 67–80.

8. Heussen C., Dowdle E.B. Electrophoretic analysis of plasminogen activators in polyacrylamide gels containing sodium dodecyl sulfate and copolymerized substrates // Anal. Biochem. – 1980. – Vol. 102, N 1. – P. 196–202.

9. Ingmer H., Brøndsted L. Proteases in bacterial pathogenesis // Res. Microbiol. – 2009. – Vol. 160, N 9. – P. 704–710.

10. Jermyn W.S., Boyd E.F. Characterization of a novel *Vibrio* pathogenicity island (VPI-2) encoding neuraminidase (*nanH*) among toxigenic *Vibrio cholerae* isolates // Microbiology. – 2002. – Vol. 148. – P. 3681–3693.

11. Kaper J. B. Morris J. G., Levine M. M. Cholera // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – Vol. 8, N 1. – P. 48–86.

12. Lohia A., Chatterjee A., Das J. Lysis of *Vibrio cholerae* cells: Direct isolation of the outer membrane from whole cells by treatment with urea // J. General. Microbiol. – 1984. – Vol. 130, N 8. – P. 2027–2033.

13. McKinney M., Parkinson A. A simple, non-chromatographic procedure to purify immunoglobulins from serum and ascites fluid // J. Immunol. Methods. – 1987. – Vol. 96, N 2. – P. 271–278.

14. Merrell D., Bailey C., Kaper J. et al. The ToxR-mediated organic acid tolerance response of *Vibrio cholerae* requires *OmpU* // J. Bacteriol. – 2001. – Vol. 183, N 9. – P. 2746–2754.

15. Silva A.J., Leitch G.J., Benitez J.A. Contribution of hemagglutinin/tease and motility to the pathogenesis of El Tor biotype cholera // Infect. Immun. – 2006. – Vol. 74, N 4. – P. 2072–2079.

16. Sugimura K., Nishihara T. Purification, characterization and primary structure of *E. coli* protease VII with specificity for paired basic residues: identity of protease VII and *OmpT* // J. Bacteriol. – 1988. – Vol. 170, N 12. – P. 5625–5632.

17. Thomassin J. L., Brannon J. R., Gibbs B. F. et al. *OmpT* outer membrane proteases of enterohemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli* contribute differently to the degradation of human LL-37 // Infect. Immun. – 2012. – Vol. 80, N 2. – P. 483–492.

18. Vaitkevicius K., Rompikuntal P.K., Lindmark B. et al. The metalloprotease *PrtV* from *Vibrio cholerae* // FEBS Lett. – 2008. – Vol. 275, N 12. – P. 3167–3177.

REFERENCES

1. Kozlov S.N., Nikolaev V.B., Markov E.Ju. i dr. Hydrolase activity of preparations of external membranes of cholera vibrios // Materialy XI mezhgosudarstvennoj nauchno-prakticheskoy konferencii. – 2012. – Saratov. – S. 119–121.
2. Kozlov S.N., Nikolaev V.B., Markov E.Ju. i dr. Membrane-dependant proteases *OmpT*⁺ i *OmpT*⁻ of strains of cholera vibrio // Zhurn. mikirobiol. – 2013. – № 2. – S. 3–12.
3. Markov E.Ju., Urbanovich L.Ja., Golubinskij E.P. i dr. External membranes of cholera vibrio as a potential component of chemical vaccine // Zhurn. mikirobiol. – 1995. – № 2. – S. 86–89.
4. Nikolaev V.B., Markov E.Ju., Urbanovich L.Ja. i dr. Protease spectrum of external membranes *Vibrio cholerae*

of O1 and O139 serogroups // Zhurnal infekcionnoj patologii. – Irkutsk, 2009. – T. 16, № 3. – S. 41–44.

5. Onishhenko G.G., Lomov Ju.M., Moskvitina Je.A. i dr. Cholera in the beginning of the XXI century, prediction // Zhurn. mikrobiol., jepidemiol. i immunobiol. – 2005. – № 3. – S. 44–48.

6. Brezski R.J., Jordan R.E. Cleavage of IgGs by proteases associated with invasive diseases: an evasion tactic against host immunity? // Mabs. – 2010. – Vol. 2, N 3. – P. 212–220.

7. Haiko J., Suomalainen M., Ojala T. et al. Invited review: Breaking barrier - attack on innate immune defences by omptin surface proteases of enterobacterial pathogens // Innate Immun. – 2009. – Vol. 15, N 2. – P. 67–80.

8. Heussen C., Dowdle E.B. Electrophoretic analysis of plasminogen activators in polyacrylamide gels containing sodium dodecyl sulfate and copolymerized substrates // Anal. Biochem. – 1980. – Vol. 102, N 1. – P. 196–202.

9. Ingmer H., Brøndsted L. Proteases in bacterial pathogenesis // Res. Microbiol. – 2009. – Vol. 160, N 9. – P. 704–710.

10. Jermyn W.S., Boyd E.F. Characterization of a novel *Vibrio* pathogenicity island (VPI-2) encoding neuraminidase (*nanH*) among toxigenic *Vibrio cholerae* isolates // Microbiology. – 2002. – Vol. 148. – P. 3681–3693.

11. Kaper J. B. Morris J. G., Levine M. M. Cholera // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – Vol. 8, N 1. – P. 48–86.

12. Lohia A., Chatterjee A., Das J. Lysis of *Vibrio cholerae* cells: Direct isolation of the outer membrane from whole cells by treatment with urea // J. General. Microbiol. – 1984. – Vol. 130, N 8. – P. 2027–2033.

13. McKinney M., Parkinson A. A simple, non-chromatographic procedure to purify immunoglobulins from serum and ascites fluid // J. Immunol. Methods. – 1987. – Vol. 96, N 2. – P. 271–278.

14. Merrell D., Bailey C., Kaper J. et al. The ToxR-mediated organic acid tolerance response of *Vibrio cholerae* requires OmpU // J. Bacteriol. – 2001. – Vol. 183, N 9. – P. 2746–2754.

15. Silva A.J., Leitch G.J., Benitez J.A. Contribution of hemagglutinin/protease and motility to the pathogenesis of El Tor biotype cholera // Infect. Immun. – 2006. – Vol. 74, N 4. – P. 2072–2079.

16. Sugimura K., Nishihara T. Purification, characterization and primary structure of *E. coli* protease VII with specificity for paired basic residues: identity of protease VII and OmpT // J. Bacteriol. – 1988. – Vol. 170, N 12. – P. 5625–5632.

17. Thomassin J. L., Brannon J. R., Gibbs B. F. et al. OmpT outer membrane proteases of enterohemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli* contribute differently to the degradation of human LL-37 // Infect. Immun. – 2012. – Vol. 80, N 2. – P. 483–492.

18. Vaitkevicius K., Rompikuntal P. K., Lindmark B. et al. The metalloprotease PrtV from *Vibrio cholerae* // FEBS Lett. – 2008. – Vol. 275, N 12. – P. 3167–3177.

Сведения об авторах

Козлов Станислав Николаевич – младший научный сотрудник биохимического отдела ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-38; e-mail: ejimei@mail.ru)

Николаев Валерий Борисович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Марков Евгений Юрьевич – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий биохимическим отделом ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Миронова Лилия Валерьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории холеры ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Урбанович Людмила Яковлевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории холеры ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Information about the authors

Kozlov Stanislav Nikolaevich – junior scientific officer of biochemical department of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор (Irkutsk, Trilissera str., 78, 664047; tel.: 8 (3952) 22-01-38; e-mail: ejimei@mail.ru)

Nikolaev Valeriy Borisovich – candidate of medical sciences, senior scientific officer of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор

Markov Evgeniy Yurievich – doctor of biological sciences, senior scientific officer, head of biochemical department of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор

Mironova Liliya Valerievna – candidate of medical sciences, senior scientific officer of laboratory of cholera of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор

Urbanovich Lyudmila Yakovlevna – doctor of medical sciences, senior scientific officer of laboratory of cholera of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор

В.М. Лахтин, А.Л. Байракова, М.В. Лахтин, А.В. Алешкин, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин

МОДУЛИРОВАНИЕ БИОПЛЕНОК МИКРОБНЫМИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ КОНСОРЦИУМАМИ ЧЕЛОВЕКА: КОНЦЕПЦИЯ РАСШИРЕННОГО ПРОБИОТИЧЕСКОГО КОМПАРТМЕНТА БИОТОПА, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ

Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, г. Москва

Предложены подходы к мониторингу раннего пленкообразования штаммами микроорганизмов и их смесями для оценки здорового статуса биотопных микробиоценозов человека, отбору новых источников для клеточной и молекулярной терапии (антибиопленочной, антипатогенной, альтернативной антибиотикам, иммуномодуляторной, ферментной, цитокиновой, поддерживающей вспомогательной, комбинированной).

Ключевые слова: дрожжи, лактобациллы, микробиоценозы, биотоп, паттерны

MODULATION OF BIOFILMS BY MICROBIAL POTENTIAL CONSORTIA OF HUMAN: CONCEPTION OF EXTENDED PROBIOTIC COMPARTMENT OF BIOTOPE, PROGNOSTIC PATTERNS

V.M. Lakhtin, A.L. Bajrakova, M.V. Lakhtin, A.V. Aleshkin, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin

G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology & Microbiology, Moscow

Proposed approaches to the monitoring early biofilm forming by microbial strains and their mixtures can be used for evaluation of healthy status of human biotope microbiocenoses as well as for choice of new sources for cellular and molecular therapy (antibiofilm, antipathogen, alternative to antibiotics, immunomodulator, enzyme, cytokine or combinative type).

Key words: yeasts, lactobacilli, microbiocenoses, biotope, patterns

ВВЕДЕНИЕ

Перспективы развития пробиотикотерапии оцениваются как стратегические [1]. Индустриальные штаммы пробиотических микроорганизмов являются источником многих полезных эффекторов [3, 7, 9]. Пробиотические бактериальные факторы (меж)клеточной адгезии препятствуют пролонгированию резистентных к антибиотикам микробных ассоциатов и биопленок, усиливают системную антипатогенную активность [6, 10]. Нормофлора биотопа человека характеризуется как саморегулирующаяся система, как в случае лактобациллярного потенциально синбиотического компартмента [8]. Скрининг нормофлоры человека в отношении способности к образованию биопленок и их деградации является актуальной задачей.

Цель – разработать скрининговый визуальный метод отбора штаммов и потенциальных консорциумов нормофлоры человека (в том числе пробиотической направленности) для создания новых синбиотических, симбиотических и бесклеточных лекарственных форм, значимых для профилактики и терапии внутриполостных болезней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дрожжи *Candida* (штаммы Y1, ..., Y8) и лактобациллы *Lactobacillus* (штаммы L1, ..., L12) выделены из нормофлоры урогенитального биотопа здоровых доноров (при обследовании в клинико-диагностическом центре Института им. Г.Н. Габричевского нарушения биотопа отсутствовали) стандартными методами, в том числе с использованием агара Сабуро или Лас-

tobacillus MRS Agar (HiMedia) в анаэробных условиях (анаэробных генбоксах (GENbox, BioVerieux, Франция). Использовали также среду *Shaedler* на агаровой основе, цветные среды для видовой идентификации кандид (HiMedia, Индия). Были идентифицированы *C. albicans* (штаммы Y1-Y4), *C. tropicalis* (штаммы Y5, Y6 и Y8) и *C. krusei* (штамм Y7). По данным использования стандартных наборов диск-антибиотиков (HiMedia, Индия) дрожжи проявляли чувствительность к нистатину, амфотерицину и клотримазолу, а лактобациллы – к таким антибиотикам гинекологического ряда как цефазолин, цефатоксим, доксициклин, рокситромицин и ампициллин. Оптическую плотность культур в физрастворе измеряли на денситометре (Densi-la-Meter, Erba Lachema, Чешская Республика). Свежеприготовленные суспензии штаммов с оптической мутностью 1 ед. по МакФарланду добавляли отдельно или парами Y-L (в равных соотношениях, в общем объеме 20, 40, 60, 80 или 100 мкл в 280, 260, 220 или 200 мкл стандартного бульона MRS: варианты А, В, С, D и Е, соответственно) по 150 мкл в лунки 96-луночной полистироловой микропанели (Nunc Nunclon, Sigma, США) или стриповой пластиковой микропанели (ООО «Биомедикал», РФ). Микропанели инкубировали 48 ч при 37 °С. Жидкость вытряхивали, лунки промывали физраствором и дистиллированной водой и окрашивали генциан-виолетом (НИЦФ, Санкт-Петербург). После удаления избытка красителя и промывки лунок цветные биопленки культур фотографировали фотоаппаратом Cannon-12.1 мегапикселей, сканировали на приборе HP Deskjet F2187. Оптическую плотность фиксированных этанолом биопленок с красителем в

лунках регистрировали на ридере с вертикальным лучом света с использованием светофильтра 620 нм. Для оценки ранжирования выраженности роста биопленок в монокультурах нами предложено использование расчетных коэффициентов $(D + E) / (B + C \pm A)$, отражающих спрямление и снижение крутизны наклона дозовой зависимости оптической плотности в серии разведений микробных суспензий А, В, С, D и E. Визуально оценивали влияние рассасывающей биопленки активности (РБА) и противоположное действие полисахаридов и других адгезинов [2, 4]. Все результаты усредняли по трем и более измерениям и оценивали достоверность различий по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В случае микропанели Nunc Nunclon биопленки лучше сорбировались и окрашивались. Коэффициент $(D + E) / (B + C)$ лучше воспроизводился (меньше варьировал). В целом, дрожжи в большей степени были склонны к пленкообразованию. Образование пленок монокультурами снижалось в рядах: Y1(1.619)> Y4(1.381)> Y2(1.093)> Y5(1.050)> Y3(0.901)> Y8(0.563)> Y6(0.502)> Y7(0.452); L11(0.954)> L7(0.930)> L10(0.919)> L4(0.898)> L9(873)]> L12(847)]> L8(837) = L6(838)> L5(792)> L3(775)> L1(752)> L2(635).

Наблюдались полисахаридные агрегаты, неравномерно распределенные на поверхности биопленки и по ее краям в случае штаммов Y7> Y8, Y6, а также РБА – в случае штаммов Y1, Y3, Y2 (все относятся к виду *C. albicans*). В случае лактобацилл РБА регистрировалась у штаммов L10, L9, L3, L6 и L5, а полисахаридные факторы – у штаммов L11, L9, L10 и L1. В смешанных парных культурах порядок ранжирования пленкообразования менялся для каждого штамма Y (в зависимости от особенностей консорциума 12 штаммов L), а для каждого штамма L – в зависимости от особенностей консорциума 8

штаммов Y. В смешанных культурах (табл. 1) способность образовывать пленки снижалась: а) под влиянием потенциального консорциума 12 штаммов лактобацилл на отдельные штаммы дрожжей: Y7> Y1> Y8> [Y3, Y2]> Y6> [Y5, Y4]; б) под влиянием потенциального консорциума 8 штаммов дрожжей на отдельные штаммы лактобацилл: L8> L12> L11> L9> L1> L7> L10> [мало различающиеся штаммы в группе со слабым или отсутствующим пленкообразованием: L6, L5, L3, L2 и L4]. В сравнении с монокультурами имело место модулирование биопленок в смешанных парных культурах дрожжи-лактобациллы (табл. 1). Наблюдалось снижение пленкообразования штаммами Y2, Y4 и Y5 под влиянием потенциального пробиотического консорциума (12 штаммов лактобацилл), а также снижение пленкообразования штаммами L11, L7 и L10 под влиянием потенциального консорциума 8 штаммов кандид, изолированных из здоровых биотопов одного и того же типа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные демонстрируют преимущественную способность образовывать равномерные протяженные однородные биопленки в ряду монокультур видов кандид: *C. albicans* > *C. tropicalis* > *C. krusei*. Наличие гидролитического потенциала (РБА) объединяет виды *C. albicans* и *C. tropicalis* и отличает от *C. krusei* [13]. Хотя РБА биопленок монокультур кандид хуже регистрировалась в сравнении с монокультурами лактобацилл, РБА в случае *C. albicans* была выражена. В то же время полисахаридная поверхность дрожжей двух групп (*C. albicans* + *C. tropicalis*, *C. krusei*) различается по нашим данным в отношении сродства к маннан- и муцин-связывающим лектинам пробиотических штаммов бактерий человека (лактобацилл и бифидобактерий) [5]. По-видимому, в инициации адгезии и росте ранних биопленок на

Таблица 1

Пленкообразование парными смешанными культурами кандид и лактобацилл

№ шт.	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L10	L11	L12	L 1-12
Y1	170 ± 49	110 ± 22	128 ± 80	100 ± 77	120 ± 37	92 ± 91	138 ± 94	914 ± 411	253 ± 89	228 ± 17	223 ± 205	342 ± 23	235 ± 226
Y2	145 ± 57	113 ± 17	95 ± 8	62 ± 38	94 ± 33	60 ± 48	131 ± 105	376 ± 193	250 ± 75	189 ± 16	342 ± 231	229 ± 20	174* ± 106
Y3	174 ± 74	74 ± 68	58 ± 42	54 ± 33	108 ± 36	10 ± 9	137 ± 132	640 ± 436	190 ± 34	96 ± 22	295 ± 185	305 ± 16	178* ± 172
Y4	105 ± 26	41 ± 39	64 ± 59	36 ± 33	69 ± 1	12 ± 7	78 ± 35	291 ± 32	168 ± 18	100 ± 60	90 ± 61	108 ± 99	97* ± 73
Y5	117 ± 37	55 ± 54	53 ± 31	38 ± 33	70 ± 37	24 ± 21	85 ± 25	314 ± 97	136 ± 54	50 ± 20	100 ± 43	160 ± 97	100* ± 79
Y6	143 ± 53	47 ± 37	94 ± 35	42 ± 23	72 ± 35	39 ± 14	128 ± 71	319 ± 149	159 ± 61	82 ± 39	207 ± 114	268 ± 13	133* ± 91
Y7	347 ± 253	224 ± 77	279 ± 158	304 ± 183	331 ± 25	219 ± 49	335 ± 128	366 ± 185	306 ± 12	198 ± 99	483 ± 323	522 ± 18	*326 ± 98
Y8	187 ± 57	120 ± 26	147 ± 34	97 ± 80	82 ± 39	114 ± 75	209 ± 81	603 ± 285	198 ± 95	162 ± 84	175 ± 97	165 ± 12	188* ± 137
Y	*173*	98*	115*	92*	118*	71*	*155*	*477	*208*	138*	*239*	*262*	
1-8	± 75	± 60	± 74	± 89	± 88	± 70	± 83	± 220	± 57	± 64	± 131	± 130	

Примечание: даны значения D620 × 103 (за вычетом фона) поглощения красителя в лунках микропанели (NUNC, NUNCLON). Ряды соответствуют дрожжевым формам штаммов кандид, а столбцы – штаммам лактобацилл. Для каждой лунки 96-луночной микропанели усреднены значения результатов, полученных в условиях А, С и D. Наличие биопленок в лунках подтверждено фотографиями микропанели. * – достоверность различия (p < 0,05) в сравнении с максимально или минимально выраженной биопленкой в ряду или столбце («справа*» – сравнение с максимальной биопленкой, «*слева» – сравнение с минимальной биопленкой).

гидрофобных поверхностях белковые и/или липид-содержащие адгезины принимают доминирующее участие в сравнении с более гидрофильными полисахаридными факторами. Выявленные штаммы монокультур дрожжей и лактобацилл, способные снижать пленкообразование смешанными культурами, а также пары штаммов L и Y с отсутствующим или слабым пленкообразованием (табл. 1, также по данным фотографий микропанельного прогностического паттерна) являются потенциальными антагонистами микробных ассоциатов и биопленок *in vivo*, заместителями (условно) патогенных ранних биопленок в микробиоценозах биотопов человека. Взаимовлияние дрожжей и лактобацилл в смешанных культурах указывает на наличие коммуникационных ранних сигналов, как со стороны дрожжей, так и со стороны лактобацилл (появляются уже через 5–7 ч культивирования в питательной среде), в том числе участвующих в образовании ассоциатных обратимых (поддающихся ресуспендированию в течение первых суток согласно нашим данным) клеточных биопленок. К таким сигналам могут относиться лектины – регуляторы клеточного метаболизма, модуляторы активности ферментов всех известных классов [9]. Антибиопленочными сигналами, как показано нами, могут быть лектины внутрисполостных пробиотических бактерий человека – имитаторы пробиотиков [11], относящиеся к новому классу деструкторов биопленок условно патогенных микроорганизмов человека и являющихся членами нового функционального семейства симбиотических микроорганизмов [10, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенные подходы к мониторингу раннего пленкообразования эукариотическими и прокариотическими штаммами микроорганизмов и их смесями полезны для оценки здорового статуса биотопных микробиоценозов человека, отбора новых источников для клеточной и молекулярной терапии (антибиопленочной, антипатогенной, альтернативной антибиотикам, иммуномодуляторной, ферментной, цитокиновой, поддерживающей вспомогательной, комбинированной). Разработанный скрининговый метод поможет конструированию расширенных по составу и спектру действия каскадных пролонгированных сетевых с повышенной надежностью пробиотических консорциумов и компартментов. Получаемые с помощью метода визуальные паттерны биопленок монокультур и смешанных культур в микропанели являются прогностическими, которые могут помочь в качестве дополнительного критерия при диагностике ранних нарушений (дисбиотических и патологических) нормофлоры человека, а также при выборе средств комбинированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Несвижский Ю.В. и др. Стратегические аспекты конструирования пробиотиков будущего // Вестник РАМН. – 2008. – № 2. – С. 33–44.
2. Лахтин В.М., Корсун В.Ф., Лахтин М.В., Корсун Е.В. Изучение цитоагглютинирующих активно-

стей (фитолектиновой, рассасывающей агглютинаты и агглютинирующей цветными примесями) // Практ. фитотер. – 2004. – № 3. – С. 9–16.

3. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Агапова Ю.В., Беликова Ю.В. и др. Преимущества пробиотического консорциума «Ацилакт» в сравнении с ингредиентными штаммами с использованием алгоритма ранжирования качеств // Научное пространство Европы: сб. материалов международной НПК, 7–15 апреля, 2012, Польша. – Т. 32. – С. 50–57 (Materiały VIII Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Naukowa przestrzeń Europy – 2012» Volume 32. – P. 50–57. Nauk biologicznych: Przemysł. Nauka i studia. ISBN 978-966-8736-05-6).

4. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Корсун В.Ф., Шендеров Б.А. Совместный потенциал лектинов пробиотических микроорганизмов и грибов в условиях организации и функционирования модельных эукариотических клеточных биопленок – для дальнейшего использования в клинической практике в составе фитокомпозиций // Практ. фитотер. – 2008. – № 2. – С. 11–17.

5. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М., Афанасьев С.С. и др. Поведение *Candida tropicalis* и *Candida krusei* в присутствии пробиотических лектинов // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 97–101.

6. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М., Галимзянов Х.М. и др. Поведение патогенных грибов рода *Candida* разных видов в присутствии пробиотических лектинов // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 73–76.

7. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М., Несвижский Ю.В. и др. Роль лектинов пробиотических микроорганизмов в жизнеобеспечении макроорганизма // Вестник РАМН. – 2010. – № 2. – С. 3–8.

8. Лахтин М.В., Байракова А.Л., Лахтин В.М., Алешкин А.В. и др. Кофункционирование лектинов мультикомпонентного пробиотика и потенциального пробиотического компартмента биотопа на примере авторегуляторной лактобациллярной системы // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87), Часть 1. – С. 250–253.

9. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. Лектины и ферменты в биологии и медицине. – М.: Издательство «Династия», 2010. – 496 с.

10. Lakhtin M., Aleshkin V., Lakhtin V., Afanasiev S. et al. Probiotic lactobacillus and bifidobacterial lectins against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* clinical strains: new class of pathogen biofilm destructors // Probiotics & Antimicrobial Proteins. – 2010. – Vol. 2, N 3. – P. 186–196. DOI: 10.1007/s12602-010-9046-3.

11. Lakhtin M., Lakhtin V., Aleshkin A., Bajrakova A. et al. Lectin systems imitating probiotics: potential for biotechnology and medical microbiology // In the book «Probiotics 2012», Edited by E.C. Rigobelo, <http://dx.doi.org/10/5772/3444>. – 2012. – P. 417–432. ISBN 978-953-51-0776-7.

12. Lakhtin M., Lakhtin V., Aleshkin V., Afanasiev S. Lectins of beneficial microbes: system organization, functioning and functional superfamily // Beneficial Microbes. – 2011. – Vol. 2, N 2. – P. 155–165. DOI: 10.3920/BM2010.0014.

13. Lakhtin M., Lakhtin V., Bajrakova A., Aleshkin A. et al. Interaction of probiotic bacterial lectins to *Candida* species // Науки и технологии: шаг в будущее: материалы VIII международной НПК, 27 февраля – 5 марта,

2012, Чешская республика. – Т. 29. – С. 34–41 (Materiály VIII mezinárodní vědecko – praktická conference «Věda a technologie: krok do budoucnosti – 2012». – Díl 29. Biologické vědy: Praha. Publishing House «Education and Science» s.r.o. ISBN 978-966-8736-05-6).

REFERENCES

1. Lahtin V.M., Afanas'ev S.S., Aleshkin V.A., Nesvizhskij Ju.V. i dr. Strategic aspects of construction of probiotics of future // Vestnik RAMN. – 2008. – № 2. – S. 33–44.
2. Lahtin V.M., Korsun V.F., Lahtin M.V., Korsun E.V. Study of cytoagglutination activities (phytolectin, agglutinate resolving and agglutinating with color contaminants) // Prakt. fitoter. – 2004. – № 3. – S. 9–16.
3. Lahtin V.M., Lahtin M.V., Agapova Ju.V., Belikova Ju.V. i dr. Advantages of probiotic consortium «Acilakt» in comparison with ingredient strains with use of the algorithm of qualities ranking // Nauchnoe prostranstvo Evropy: sb. materialov mezhdunarodnoj NPK, 7–15 aprelja, 2012, Pol'sha. – Т. 32. – S. 50–57.
4. Lahtin V.M., Lahtin M.V., Korsun V.F., Shenderov B.A. Combined potential of lectins of probiotic microorganisms and fungi in conditions of organization and functioning of model eukaryotic cell biomembranes – for further using in clinical practice in phytocomposition // Prakt. fitoter. – 2008. – № 2. – S. 11–17.
5. Lahtin M.V., Aleshkin V.A., Lahtin V.M., Afanas'ev S.S. i dr. Conduct of *Candida tropicalis* and *Candida krusei* at the presence of probiotic lectins // Astrahanskij medicinskij zhurnal. – 2011. – № 3. – S. 97–101.
6. Lahtin M.V., Aleshkin V.A., Lahtin V.M., Galimzjanov H.M. i dr. Conduct of pathogenic fungi *Candida* of different species at the presence of probiotic

lectins // Astrahanskij medicinskij zhurnal. – 2011. – № 2. – S. 73–76.

7. Lahtin M.V., Aleshkin V.A., Lahtin V.M., Nesvizhskij Ju.V. i dr. Role of lectins of probiotic microorganisms in life support of macroorganism // Vestnik RAMN. – 2010. – № 2. – S. 3–8.
8. Lahtin M.V., Bajrakova A.L., Lahtin V.M., Aleshkin A.V. i dr. Cofunctioning of lectins of multicomponent probiotic and potential probiotic compartment of biotope on the example of autoregulatory lactobacillary system // Bjull. VSNK SO RAMN. – 2012. – № 5 (87); Chast' 1. – S. 250–253.
9. Lahtin M.V., Lahtin V.M., Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S. Lectins and enzymes in biology and medicine. – M.: Izdatel'stvo «Dinastija», 2010. – 496 s.
10. Lakhtin M., Aleshkin V., Lakhtin V., Afanasiev S. et al. Probiotic lactobacillus and bifidobacterial lectins against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* clinical strains: new class of pathogen biofilm destructors // Probiotics & Antimicrobial Proteins. – 2010. – Vol. 2, N 3. – P. 186–196. DOI: 10.1007/s12602-010-9046-3.
11. Lakhtin M., Lakhtin V., Aleshkin A., Bajrakova A. et al. Lectin systems imitating probiotics: potential for biotechnology and medical microbiology // In the book «Probiotics 2012», Edited by E.C. Rigobelo, <http://dx.doi.org/10/5772/3444>. – 2012. – P. 417–432. ISBN 978-953-51-0776-7.
12. Lakhtin M., Lakhtin V., Aleshkin V., Afanasiev S. Lectins of beneficial microbes: system organization, functioning and functional superfamily // Beneficial Microbes. – 2011. – Vol. 2, N 2. – P. 155–165. DOI: 10.3920/BM2010.0014.
13. Lakhtin M., Lakhtin V., Bajrakova A., Aleshkin A. et al. Interaction of probiotic bacterial lectins to *Candida* species // Nauki i tehnologii: shag v budushhee: materialy VIII mezhdunarodnoj NPK, 27 fevralja – 5 marta, 2012, Cheshskaja respublika. – Т. 29. – S. 34–41.

Сведения об авторах

Лахтин Владимир Михайлович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел. 8 (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com)

Байракова Александра Львовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Лахтин Михаил Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Алешкин Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Афанасьев Станислав Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Алешкин Владимир Андрианович – заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор биологических наук, директор ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Information about the authors

Lakhtin Vladimir Mikhaylovich – doctor of medical sciences, MD, chief scientific officer of the laboratory of clinical biology and biotechnology of bacteriophages of Moscow Scientific Institute of Epidemiology and microbiology named after G.N. Gabrichevskiy (Moscow, Admiral Makarov str., 10, 125212; tel. 8 (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com)

Bayrakova Aleksandra Lvovna – candidate of biological sciences, scientific officer of the laboratory of clinical microbiology and biotechnology of Moscow Scientific Institute of Epidemiology and microbiology named after G.N. Gabrichevskiy

Lakhtin Mikhail Vladimirovich – candidate of biological sciences, senior scientific officer of the laboratory of clinical biology and biotechnology of bacteriophages of Moscow Scientific Institute of Epidemiology and microbiology named after G.N. Gabrichevskiy

Aleshkin Andrey Vladimirovich – doctor of medical sciences, MD, head of the laboratory of clinical biology and biotechnology of bacteriophages of Moscow Scientific Institute of Epidemiology and microbiology named after G.N. Gabrichevskiy

Afanasiev Stanislav Stepanovich – doctor of medical sciences, MD, professor, deputy director of Moscow Scientific Institute of Epidemiology and microbiology named after G.N. Gabrichevskiy

Aleshkin Vladimir Andrianovich – doctor of biological sciences, professor, director of Moscow Scientific Institute of Epidemiology and microbiology named after G.N. Gabrichevskiy

А.В. Машанов, Г.Г. Юшков, В.В. Бенеманский, Т.М. Филиппова

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ЭТАНОЛОМ И ЕГО КОМПЛЕКСНОЕ ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕЧЕНИ

НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия», г. Ангарск

Установлено, что этанол в дозе 12 г/кг у экспериментальных животных (белые нелинейные крысы-самцы) оказывает выраженное повреждающее действие на печень, что проявляется в динамике совокупности биохимических, гистологических и гистохимических показателей.

Ключевые слова: токсическое поражение печени, острое отравление этанолом, перекисное окисление липидов, гипогликемия

ACUTE ETHANOL POISONING AND ITS COMPLEX DAMAGING EFFECT ON FUNCTIONALITY OF THE LIVER

A.V. Mashanov, G.G. Yushkov, V.V. Benemansky, T.M. Filippova

Scientific Research Institute of Biophysics of Angarsk State Technical Academy, Angarsk

It is established, that ethanol in the dose of 12 g/kg at experimental animals (white noninbred male rats) has the pronounced damaging effect on the liver, which is manifested in the dynamics of the aggregate biochemical, histological and histochemical indicators.

Key words: toxic liver damage, acute ethanol poisoning, lipid peroxidation, hypoglycemia

Этиловый спирт (этанол) является веществом седативно-гипнотического действия, своеобразным социальным лекарством. Этанол и многие другие спирты с потенциально токсическими эффектами используются в промышленности, иногда в огромных количествах. Несмотря на большие успехи в области изучения его кинетики и токсикологии, многие аспекты такой важной социальной, биологической и медицинской проблемы, как острые и смертельные отравления этанолом, остаются еще малоизученными. В частности, весьма важным является изучение действия этанола на печень, как орган, принимающий непосредственное участие в метаболизме и утилизации этанола [9].

Целью настоящего исследования являлось изучение состояния печени экспериментальных животных в условиях моделирования острого отравления этанолом (ООЭ) с выяснением спектра его действия на функциональные возможности органа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 72 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–220 г разведения специализированного вивария (ветеринарное удостоверение 238 № 0018942). Животные содержались в пластиковых клетках при естественном освещении, со свободным доступом к комбикорму и воде. Животные были разделены на группы опыта ($n = 12$) и контроля ($n = 12$). Подопытным крысам этанол (40 об. %) вводили внутривенно в дозе 12 г/кг, однократно. Контрольные животные получали только воду из поилок в режиме свободного доступа.

Исследование выполнено в соответствии с этическими требованиями, изложенными в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР

№ 755 от 12.08.1977 г.) [16]. Чтобы избежать влияния суточных биоритмов на величины показателей, взятие крови и фрагментов печени после декапитации осуществляли в одно и то же время (10.00–10.30). Биосубстрат у подопытных и контрольных животных брали прижизненно (сроки наблюдения – 30 минут и 1-е сутки), за исключением срока 3-и сутки (у выживших животных).

В качестве материала использовали сыворотку крови, гемолизат эритроцитов и гомогенат печени. Определение содержания маркеров процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – гидроперекисей липидов (ГПЛ, ΔE /мл), диеновых конъюгатов (ДК, ΔE /мл) проводили по методу В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкорудной [7], содержания ТБК-активных продуктов ПОЛ (ТБК-АП, нмоль/мл) – по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили [21]. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ, мг Р/ч·г) определяли по методу A. Bodansky, содержание гликогена (г/кг) – по методу S. Seifter. Активность каталазы (каталазное число) определяли перманганатметрическим методом, пероксидаз (мкмоль индигокармина/мин·мл) – по методу Г. Попова и Л. Нейковска [18], восстановленного глутатиона (GSH, мкмоль/мл) – по методу J. Sedlak и R.H. Lindsay [23]. Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ, ед/л) и ЩФ (ммоль Р/ч·л) определяли кинетическим методом, уровни глюкозы (ммоль/л) – глюкозооксидазным методом, мочевины (ммоль/л) – кинетическим уреазным методом, общего белка (г/л) – биуретовым методом на биохимическом анализаторе «EuroLyser» (EUROLab, Instruments GmbH; Австрия) с использованием стандартных наборов реактивов, согласно приложенным к ним инструкциям.

Материалом для патоморфологических исследований служили фрагменты печени подопытных и контрольных крыс. Фрагменты органов фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, осуществляли

проводку и заливку в парафин + воск. С каждого блока получали серийные срезы (5 мкм) и окрашивали их гематоксилин-эозином [15]. В нефиксированных срезах печени (10 мкм), приготовленных на криостате, гистохимически определяли содержание общих липидов (судан III), гликогена (по Мак-Манусу), активность ЩФ (по Берстону), сукцинатдегидрогеназы (СДГ, по Насласу), моноаминоксидазы (МАО, по Гленнеру), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, по Гессу, Скарпелли и Пирсу) [17].

Статистический анализ полученных результатов проводили в табличном процессоре Microsoft Office Excel 2007, входящем в состав лицензионного пакета офисных приложений для комплексной обработки данных Microsoft Office 2007 (Microsoft Co., США); правообладатель лицензии – ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия». Статистическую значимость различий данных опыта и контроля оценивали с использованием параметрических t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера, а также непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Характер и степень выраженности взаимосвязей между количественными признаками определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия между экспериментальными данными, полученными в группах опыта и контроля, считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных экспериментальных исследований установлено, что этанол в дозе 12 г/кг оказывает выраженное повреждающее действие на печень подопытных животных, о чем свидетельствовал рост активности АлАТ на сроках наблюдения 30 минут и 1-е сутки. Изменение активности АлАТ широко используют в эксперименте как показатель, характеризующий цитолитический синдром [22].

Уровни ЩФ в сыворотке крови и гомогенате печени на 1-е сутки наблюдения также достоверно возрасли. Важно отметить, что проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие сочетанной динамики между уровнями АлАТ в сыворотке крови и ЩФ в гомогенате печени уже через 30 минут после введения этанола ($r_s = 0,778, p < 0,05$). Полагаем, что выявленная корреляция может иметь диагностическое и прогностическое значение в случае реальных ООЭ у людей. Повышение активности ЩФ в сыворотке крови связано со специфическими признаками холестаза и с повышением проницаемости клеточных мембран гепатоцитов [6].

Биохимические признаки тяжелого поражения печени этанолом в дозе 12 г/кг подтверждались данными патоморфологического исследования: уже через 30 минут после получения крысами этанола была отмечена белковая дистрофия печени, а на 1-е сутки – также и гидропическая. На 3-и сутки наблюдения проявления белковой дистрофии в опыте сохранились. В результате гистохимического исследования печени подопытных животных, получивших этанол в дозе 12 г/кг, на 1-е сутки по сравнению с контролем установлено повышение содержания общих липидов на 2–3 балла, увеличение активности ЩФ на 3–4 балла, снижение активности СДГ, МАО и

ЛДГ на 2–3 балла, диффузное снижение содержания гликогена на 2–3 балла.

Известно, что печень является важнейшим органом, синтезирующим глюкозу, которая служит источником энергии для обеспечения приспособительной деятельности органов и систем [1]. Гомеостаз глюкозы в крови и клетке является одним из определяющих факторов нормального функционирования организма. Понижение содержания глюкозы в крови ниже минимального уровня, к которому адаптирован организм, вызывает серьезные нарушения в функционировании всех органов и систем, особенно структур центральной нервной системы [11].

Метаболизм этанола в печени, протекающий по дегидрогеназному пути, сопровождается значительным уменьшением уровня НАД⁺ и увеличением содержания НАДН, вследствие чего снижается доступность НАД⁺ для окислительно-восстановительных реакций, необходимых для поддержания глюконеогенеза. Следовательно, нормальная последовательность глюконеогенеза из пирувата блокируется, что приводит к уменьшению выхода глюкозы из печени и к гипогликемии [2].

Поскольку этанол вызывает поражение гепатоцитов, то можно предположить, что в этих условиях будет наблюдаться дефицит глюкозы в организме. Действительно, уже в самые ранние сроки моделирования ООЭ статистически значимое снижение содержания глюкозы в сыворотке крови наблюдалось параллельно с истощением депо гликогена. Полученные данные в сочетании с результатами патоморфологического исследования позволили утверждать о развитии тяжелого гепатотоксического действия этанола в дозе 12 г/кг, являющегося одной из причин развития гипогликемии.

Выявленная нами гипогликемия, по данным литературы [19], связана также с активацией ЩФ, которая ответственна за дефосфорилирование фосфатных эфиров моносахаридов. Действительно, согласно полученным результатам исследования, активность ЩФ в сыворотке крови и гомогенате печени подопытных животных, которым вводили этанол в дозе 12 г/кг, достоверно возрасла на 1-е сутки наблюдения, что привело к выраженным нарушениям обмена глюкозы. Также в результате проведенного статистического анализа между сывороточными уровнями ЩФ и глюкозы установлена сильная отрицательная корреляция ($r_s = -0,652; p < 0,05$), подтвердившая значимый вклад гиперферментемии в развитие нарушений функций печени.

Кроме того, печень является основным органом, осуществляющим метаболизм липидов в организме, следовательно, любой патологический процесс, ведущий к нарушению функций печени, сказывается на обмене липидов [10]. Дополнительным аргументом, подтверждающим связь между поражением печени и развитием эндогенной интоксикации у подопытных крыс, является высокая величина коэффициента корреляции на сроке наблюдения 30 минут между сывороточными уровнями ЩФ и ТБК-АП ($r_s = 0,923; p < 0,05$). Между активностью ЩФ в гомогенате печени и уровнем ДК в сыворотке крови на 1-е сутки вы-

явлена корреляция средней силы ($r_s = 0,491$), однако ее следует рассматривать как проявление тенденции ($p = 0,09$).

Этанол в дозе 12 г/кг стимулировал процессы ПОЛ в организме подопытных крыс, что проявилось в достоверном росте уровней ГПЛ (30 минут, 1-е сутки), ДК (1-е сутки, 3-и сутки) и ТБК-АП (на всех сроках наблюдения). Повышенное поступление этанола как высокоактивного химического агента также вызвало истощение запасов естественных антиоксидантов, что и форсировало процессы ПОЛ при статистически значимом снижении уровня активности пероксидаза на 1-е сутки и 3-и сутки, уровня GSH – на 1-е сутки и каталазы – на сроках наблюдения 30 минут и 1-е сутки. Известно [14], что каталаза является антиоксидантным ферментом, количественно преобладающим в печени.

Так как основной антиоксидантный эффект глутатион оказывает именно в восстановленной форме [13], то достоверное снижение его содержания на 1-е сутки наблюдения в сыворотке крови на фоне роста уровней маркеров процессов ПОЛ свидетельствовало о выраженном окислительном стрессе и несостоятельности системы антиоксидантной защиты [3].

Накопление ТБК-АП в сыворотке крови подопытных животных при введении этанола в дозе 12 г/кг привело к частичному угнетению активности MAO на 1-е сутки вследствие окисления ее SH-групп. Окислительные процессы способны инициировать трансформацию данного фермента [5]. В свою очередь, трансформированная MAO при снижении активности каталазы (что и наблюдалось в условиях нашего эксперимента) стимулирует процессы ПОЛ, вызывая дополнительную трансформацию MAO и, следовательно, лавинообразное накопление продуктов ПОЛ в биомембранах [12].

По данным литературы, синтез мочевины в гепатоцитах имеет цитозольно-митохондриальную локализацию [8], а сама мочевина и метаболически связанные с ней соединения обладают антиоксидантными свойствами [4]. Однако при введении подопытным крысам этанола в дозе 12 г/кг мочевина своих антиокислительных свойств не проявила. На всех сроках наблюдения ее динамика носила убывающий характер, что обусловлено срывом функциональных возможностей печени вследствие развития дистрофических повреждений. Известно [20], что снижение уровня мочевины отражает активное использование аминокрупп в условиях дефицита белка, который также наблюдался в условиях нашего эксперимента (на 1-е сутки наблюдения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях экспериментально-биологического моделирования ООЭ у белых нелинейных крыс-самцов развиваются выраженные метаболические нарушения на фоне воспалительного повреждения печени с развитием белковой и гидродропической дистрофии, которая манифестирует повышением активности цитолитических и холестагических процессов и реализуется гибелью животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базельюк Л.Т., Мухаметжанова Р.А. Функционально-метаболические изменения клеток печени и почек при воздействии физических факторов (обзор) // Гиг. и сан. – 2003. – № 2. – С. 76–77.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремниевская В.М. Головокружение как маргинальный симптом гипогликемии // Consilium Medicum: электронный научный журнал. – 2001. – Т. 4, № 15 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.old.consilium-medicum.com/media/consilium/01_15c/22.shtml (дата обращения 25.11.2011).
3. Баторова Т.М., Колесниченко Л.С. Влияние этиленгликольтетраацетата на систему глутатиона мышей // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2010. – Т. 99, № 8. – С. 47–49.
4. Бондаренко Т.И., Жигалова Н.А., Майборода Е.А. и др. Молекулярные эффекты дельта-сон индуцирующего пептида в регуляции гомеостаза при старении организма // Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии. – 2010. – № 1. – С. 38–43.
5. Брусова Е.Г. Флюориметрический скополетинпероксидазный метод определения активности моноаминоксидазы в тромбоцитах человека // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1983. – Т. ХСVI, № 12. – С. 116–118.
6. Вайс Е.В., Хуршкайнен Т.В., Турсунова Н.В. и др. Влияние полипrenoлов пихты и карсила на течение алкогольного гепатита // Эксперим. и клин. фармакол. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 26–29.
7. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
8. Горохова Л.Г. Экспериментальное исследование гепатотоксичности производных бензофурана // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 1 (65). – С. 227–230.
9. Дашинамжилов Ж.Б., Диль А.А., Николаев С.М. Гепатопротекторное действие фитосредства «Алкофоб» при алкогольном гепатите // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2006. – Т. 59, № 1. – С. 69–71.
10. Дядик В.П., Бычкова В.И. Перекисное окисление липидов и их обмен при вирусном гепатите В и циррозе печени // Врач. дело. – 1986. – № 11. – С. 114–117.
11. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Зоров Д.Б. Клеточные механизмы гипогликемии головного мозга // Биохимия. – 2007. – Т. 72, вып. 5. – С. 586–595.
12. Каган В.Е., Смирнов А.В., Савов В.М. и др. Перекисное окисление липидов в митохондриальных мембранах, индуцируемое ферментативным дезаминированием биогенных аминов // Вопр. мед. химии. – 1984. – Т. 30, вып. 1. – С. 112–118.
13. Колесниченко Л.С., Бардымова Т.П., Сергеева Е.С. и др. Глутатион и ферменты его метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2009. – Т. 85, № 2. – С. 56–58.
14. Кравченко Л.В., Трусов Н.В., Ускова М.А. и др. Характеристика острого токсического действия четыреххлористого углерода как модели окислительного стресса // Токсикол. вестн. – 2009. – № 1. – С. 12–18.
15. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 424 с.

16. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных: приказ МЗ СССР от 12 августа 1977 г. № 755 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.infopravo.by.ru/fed1991/ch03/akt15487.shtm> (дата обращения: 07.06.2011).

17. Пирс Э. Гистохимия. Теоретическая и практическая; пер. с англ. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1962. – 962 с.

18. Портяная Н.И., Осипенко Б.Г., Москадынова П.А. и др. Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте / под ред. М.Ф. Савченкова, В.М. Прусакова. – Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1990. – 216 с.

19. Рослый И.М., Абрамов С.В. Гипотеза: адаптивное значение ферментемии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2003. – № 4. – С. 5–9.

20. Рослый И.М., Абрамов С.В., Водолажская М.Г. и др. Биохимические показатели плазмы крови в оценке метаболических особенностей патогенеза алкоголизма // Вестн. Ставропол. гос. ун-та. – 2005. – № 42. – С. 119–128.

21. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.

22. Шикалова И.А., Шилов В.В., Васильев С.А. и др. Фармакологическая коррекция токсических поражений печени у больных с тяжелыми формами острых отравлений этанолом // Эксперим. и клин. фармакол. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 30–33.

23. Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total proteinbound and nonprotein sulphhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // Anal. Biochem. – 1968. – Vol. 25. – P. 192–205.

REFERENCES

1. Bazeljuk L.T., Muhametzhanova R.A. Functional-metabolic changes of liver and kidneys cells at the effect of physical factors (review) // Gig. i san. – 2003. – № 2. – S. 76–77.

2. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaja V.M. Giddiness as a marginal symptom of hypoglycemia // Consilium Medicum: jelektronnyj nauchnyj zhurnal. – 2001. – Т. 4, № 15 [Jelektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: http://www.old.consilium-medicum.com/media/consilium/01_15c/22.shtml (data obrashhenija 25.11.2011).

3. Batorova T.M., Kolesnichenko L.S. Influence of ethylene glycol tetraacetate on the glutathione system of mice // Sib. med. zhurn. (Irkutsk). – 2010. – Т. 99, № 8. – С. 47–49.

4. Bondarenko T.I., Zhigalova N.A., Majboroda E.A. i dr. Molecular effects of delta-sleep inducing peptide in the regulation of homeostasis at ageing of an organism // Vopr. biol., med. i farmacevt. himii. – 2010. – № 1. – С. 38–43.

5. Brusova E.G. Fluometric scopoletin-peroxidase method of determination of activity of monoaminoxidase in human thrombocytes // Bjul. jeksperim. biol. i med. – 1983. – Т. XCVI, № 12. – С. 116–118.

6. Vajs E.V., Hurshkajnen T.V., Tursunova N.V. i dr. Influence of polypropilens of silver fir and carsil on the course of alcohol hepatitis // Jeksperim. i klin. farmakol. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 26–29.

7. Gavrilov V.B., Mishkorudnaja M.I. Spectrophotometric determination of contents of lipid hydroperoxides in blood plasma // Lab. delo. – 1983. – № 3. – С. 33–36.

8. Gorohova L.G. Experimental research of hepatotoxicity of benzofuran derivants // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2009. – № 1 (65). – С. 227–230.

9. Dashinamzhilov Zh.B., Dil' A.A., Nikolaev S.M. Hepatotoxic effect of phytoremedy «Alkofob» at alcohol hepatitis // Sib. med. zhurn. (Irkutsk). – 2006. – Т. 59, № 1. – С. 69–71.

10. Djadik V.P., Bychkova V.I. Lipid peroxidation and their exchange at virus hepatitis V and cirrhosis // Vrach. delo. – 1986. – № 11. – С. 114–117.

11. Isaev N.K., Stel'mashuk E.V., Zorov D.B. Cell mechanisms of hypoglycemia of brain // Biohimija. – 2007. – Т. 72, vyp. 5. – С. 586–595.

12. Kagan V.E., Smirnov A.V., Savov V.M. i dr. Lipid Peroxidation in mitochondrial membranes induced by enzymatic deamination of biogenic amines // Vopr. med. himii. – 1984. – Т. 30, vyp. 1. – С. 112–118.

13. Kolesnichenko L.S., Bardymova T.P., Sergeeva E.S. i dr. Glutathione and enzymes of its metabolism in patients with II type diabetes mellitus // Sib. med. zhurn. (Irkutsk). – 2009. – Т. 85, № 2. – С. 56–58.

14. Kravchenko L.V., Trusov N.V., Uskova M.A. i dr. Characteristics of acute toxic effect of tetrachlorated carbon as a model of oxydative stress // Toksikol. vestn. – 2009. – № 1. – С. 12–18.

15. Merkulov G.A. Course of pathohistological technique. – L.: Medicina, 1969. – 424 s.

16. About measures for further perfection of organizational forms of work with using experimental animals: prikaz MZ SSSR ot 12 avgusta 1977 g. № 755 [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.infopravo.by.ru/fed1991/ch03/akt15487.shtm> (data obrashhenija: 07.06.2011).

17. Pirs Je. Histochemistry. Theoretical and practical; per. s angl. – М.: Изд-во inostrannoj literatury, 1962. – 962 s.

18. Portjanaja N.I., Osipenko B.G., Moskadynova P.A. i dr. Biochemical researches in toxicological experiment / pod red. M.F. Savchenkova, V.M. Prusakova. – Irkutsk: Izd-vo Irkut. un-ta, 1990. – 216 s.

19. Roslyj I.M., Abramov S.V. Hypothesis: adaptive value of enzymemia // Patol. fiziol. i jeksperim. terapija. – 2003. – № 4. – С. 5–9.

20. Roslyj I.M., Abramov S.V., Vodolazhskaja M.G. i dr. Biochemical indices of blood plasma in the evaluation of metabolic features of pathogenesis of alcoholism // Vestn. Stavropol. gos. un-ta. – 2005. – № 42. – С. 119–128.

21. Stal'naja I.D., Garishvili T.G. Method of determination of malone aldehyde with use of thiobarbituric acid // Sovremennye metody v biohimii / pod red. V.N. Orehovicha. – М.: Medicina, 1977. – С. 66–68.

22. Shikalova I.A., Shilov V.V., Vasil'ev S.A. i dr. Pharmacological correction of toxic injuries of liver in patients with grave forms of acute ethanol poisoning // *Jeksperim. i klin. farmakol.* – 2012. – T. 75, № 4. – S. 30–33.
23. Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // *Anal. Biochem.* – 1968. – Vol. 25. – P. 192–205.

Сведения об авторах

Машанов Антон Владимирович – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, Иркутская область, г. Ангарск, ул. Партизанская, д. 2, а/я 4380; тел.: 8 (3955) 95-70-68, e-mail: mashan_rjpr@mail.ru)

Юшков Геннадий Георгиевич – кандидат медицинских наук, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Бенеманский Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Филиппова Тамара Матвеевна – кандидат химических наук, профессор, зав. кафедрой экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Information about the authors

Mashanov Anton Vladimirovich – candidate of medical sciences, junior scientific officer of Scientific Institute of Biophysics of Angarsk State Technical Academy (Irkutsk region, Angarsk, Partizanskaya str., 2. P.O.B. 4380, 665830; tel.: 8 (3955) 95-70-68, e-mail: mashan_rjpr@mail.ru)

Yushkov Gennadiy Georgievich – candidate of medical sciences, professor of the department of ecology and human life activities safety of Angarsk State Technical Academy

Benemanskiy Victor Victorovich – doctor of medical sciences, professor, chief scientific officer of Scientific Institute of Biophysics of Angarsk State Technical Academy

Filippova Tamara Matveevna – candidate of chemical sciences, professor, head of the department of ecology and human life activities safety of Angarsk State Technical Academy

И.Г. Моторина¹, В.В. Бенеманский², Г.Г. Юшков², Л.К. Куликов³, М.М. Расулов⁴,
О.Г. Щукина², Н.А. Малышкина²

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО
ДЕЙСТВИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕКОТОРЫХ ПРИЕМОМ СВЕТОЛЕЧЕНИЯ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

¹ НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», г. Иркутск

² ФГБОУ Ангарская государственная техническая академия, г. Ангарск

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск

⁴ ГНЦ РФ ФГУП ГНИИ ХТЭОС, г. Москва

В статье приводятся данные об эффективности процессов заживления термической раны в условиях эксперимента на животных (кролики) с применением аппаратов светолечения: «Биоптрон», «Рикта», «Азор», ОКН-11М, БОП-4. Проведен анализ результатов морфологического и планиметрического исследований в сроке с 5 по 15 сутки после их нанесения. Полученный фактический материал позволил сделать заключение о целесообразности комбинирования физиотерапевтических приемов в лечении ран. Синхронизация процессов эпителизации и созревания грануляционной ткани позволила рекомендовать к назначению разные длины волн оптического диапазона в определенной последовательности, начиная от ультрафиолетовых лучей короткого, среднего диапазона, затем лазерного излучения инфракрасного, красного спектра, а также их сочетания, затем продолжить воздействие поляризованным светом через стандартные промежутки времени (курсами).

Ключевые слова: хронические раны, физиотерапия, лечение

I.G. Motorina¹, V.V. Benemanskiy², G.G. Yushkov², L.K. Kulikov³, M.M. Rasulov⁴,
O.G. Shukina², N.A. Malishkina²

**COMPARATIVE MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SOME
PRACTICES OF LIGHT THERAPY IN WOUND HEALING (EXPERIMENTAL TESTING)**

¹ Railways Clinical Hospital at the station Irkutsk-Passazhirskiy, Irkutsk

² Scientific Institute of Biophysics of Angarsk State Technical Academy, Angarsk

³ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

⁴ State Scientific Research Institute of Chemistry and Technology of Elementoorganic Compounds,
Moscow

The article provides information on the efficiency of thermal injury healing in animals (rabbits) under light therapy with «Bioptron», «Ricta», «Azor», ОКН-11М, БОП-4. An analysis has been done of the results of the morphological and planimetric research within 5–15 days after wounding. The factual data received have led to the conclusion that it is advisable to combine different physiotherapeutic practices in wound treatment. Synchronization of processes of an epitelization and maturing of granulyatsionny fabric allowed to recommend for appointment different lengths of waves of optical range in a certain sequence, beginning from ultra-violet beams of short, average range, then laser radiation of an infrared, red range, and also their combination, then to continue influence by the polarized light through standard periods (courses).

Key words: chronic injuries, physiotherapy, treatment

Лечение ран, особенно длительно незаживающих, до сих пор остается одной из актуальнейших проблем хирургии и практической медицины в целом, объединяя в себе хирургические, консервативные и физиотерапевтические методы [3, 4, 6, 8]. Последние, с годами совершенствования технических характеристик, привлекают все большее внимание отчетливой эффективностью применения, что стимулирует работы по оценке получаемого эффекта и обоснованию механизмов ускорения заживления [9, 15]. Небезынтересными при этом остаются показатели структурных изменений в месте раневого повреждения как объективное свидетельство процессов заживления. Характерными морфологическими признаками перехода острого раневого воспаления в хронический являются миграция в рану мононуклеарных клеток с параллельным уменьшением гранулоцитарных [7], наличие в ране мозаично рассеянных

микроабсцессов, микрофлегмон и очагов некроза [4, 6], появление плазматических клеток Унны, которые практически не встречаются при нормальном течении заживления [5, 6]. Физиотерапевтические приемы могут в существенной степени влиять на морфодинамику поврежденных и регенерирующих тканей [12, 13, 15].

Сложность состоит еще и в том, что перечень современной физиотерапевтической аппаратуры весьма обширен, а показания к ее применению в значительной степени совпадают. Особенно это касается светолечебных методов, когда врач оказывается перед выбором спектра излучения, дозой воздействия и сроком начала воздействия на рану в процессе комплексного лечения. До настоящего времени не создана концепция физиотерапии длительно незаживающих ран, хотя в ряде случаев физиолечение в объеме лечебного пособия занимает ведущее место.

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка ранозаживляющего эффекта светолечебных методов: ультрафиолетового диапазона (короткого и средневолнового), лазерного излучения (красного и инфракрасного спектра), поляризованного света в условиях моделирования хронической раны у лабораторных животных (кролики) для использования в формировании программы рационального физиолечения.

Исследования выполнены на 48 кроликах серой масти, массой 3600 ± 150 г, выращенных в специализированном виварии НИИ биофизики АГТА (ветудостоверение 238 № 0018942) и находившихся в стандартных условиях содержания при свободном доступе к воде и корму. Рану наносили специальным прибором («аппарат для ожога тепловым излучением» Е.В. Гублера и М.И. Кочетыгова [1]), температура обжигающей поверхности на выбритую кожу боковой поверхности тела 800° , время контакта 3 сек., размер раны 24 см^2 , наркоз тиопенталовый (2–4 мл 0,1%-го раствора внутривенно). На выполнение работ получено согласие локального этического комитета. Все работы проводились в полном соответствии с существующими требованиями [2, 10, 11, 14].

Лечение начинали с пятого дня после нанесения раны по схеме (табл. 1). Одновременно был использован интактный и позитивный контроль. Каждая группа была представлена шестью животными. Образцы тканей для морфологического исследования брали из пограничной области. Материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина,

проводили через спирты, заключали в парафин и воск, готовили срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали их гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. По качественным характеристикам оценивали ход воспалительного процесса: степень деструкции клеток в очаге воспаления, воспалительный отек, ростовую активность эпидермиса, направление коллагеновых волокон, наличие плазматических клеток, фибробластов и документировали микроснимками.

Планиметрическое исследование проводилось по методу О.А. Навакатиняна (Фенчин К.М., 1979), с целью определения площади и скорости уменьшения плоскостных ран, измеряли площадь раны [3].

Снятие показателей проводилось по двум точкам: до начала лечения (непосредственно перед началом) и в день окончания. Продолжительность терапии с использованием любого из приемов – 10 дней.

После моделирования раны в эпидермисе и дерме на пятые сутки регистрировались деструктивные процессы с воспалительным отеком. Поверхность раны была покрыта гнойно-некротическими массами. Базальная поверхность эпидермиса выглядела сглаженной, набухание проявлялось и в клетках волосяных фолликулов и сальных желез, коллагеновые волокна с явлениями отека и разрушения. В дерме – полнокровие капилляров с краевым стоянием лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов (до 80%), которые мигрировали в ткань, образуя очаговые скопления и микроабсцессы. На периферии зоны воспаления зачатки формирования грануляционной ткани.

Таблица 1

Методические приемы физиолечения ран в условиях эксперимента

Группа	Тип аппарата	Оптический диапазон	Длина волны (Нм)	Режим	Мощность излучения (Вт)	Расстояние от торца излучателя до раны (см)	Методики по 10 сеансов (мин)
1	Биоптрон Компакт	Поляризованный свет	480–3400	непрерывный	20	5	1 – 5 мин 2 – 6 мин 3 – 7 мин 4 – 8 мин 5 – 9 мин 6–10 – 10 мин
2	Рикта 04/4	Инфракрасный Спектр	890–960	импульсный	40	1	Чередовать через день 1000 Гц – 5 мин Переменная частота – 5 мин
3	Рикта04/4	Инфракрасный	890–960	импульсный	40Вт	1	Переменная частота – 2 мин
	Азор-2К-02	Красный спектры	630	непрерывный	30мВт	1	Переменная частота – 2 мин
4	Азор-2К-02	Красный спектр	630	непрерывный	30мВт	1	Переменная частота – 2 мин
5	ОКН-11М Лампа ДРТ 240-1	Ультрафиолетовый спектр (В) средневолновой	240–320	непрерывный	100Вт	75	1 – ½ биодоза 2 – 1 биодоза 3 – 1 ½ 4 – 2 биодозы 5–10 – 2 биодозы
6	БОП-4 Лампа ВРМ	Ультрафиолетовый спектр (С) коротковолновой	180–280	непрерывный	140Вт	12	Через день 1 – 4 биодозы 2 – 4 биодозы 3 – 4 биодозы 4 – 5 биодоз 5 – 6 биодоз

Воспалительный отек и лейкоцитарная инфильтрация распространялись в дерму на большую глубину.

При спонтанном заживлении (без лечения) в группе контроля на 10-е сутки образовался выраженный бесструктурный струп, отграниченный от дермы пластом гистиолейкоцитарных клеток и некротическими массами с краевым вялотекущим ростом эпидермиса. В дерме сохранялись очаги скопления нейтрофилов с появлением плазматических клеток. По периферии зоны воспаления видны редкие очаги грануляционной ткани с небольшим количеством микроабсцессов. Сосочки и гребешки сглажены, коллагеновые волокна отечны, расположены хаотично. Волосные фолликулы и сальные железы в состоянии выраженных дегенеративных изменений. Таким образом, спонтанное заживление ДНР развивалось относительно медленно.

При лечении ран у экспериментальных животных фототерапевтическими аппаратами, выраженных отличий состояния раневой поверхности не выявлено. У животных всех подопытных групп отмечалось уменьшение площади раны, формирование рубца, образование струпа, состоящего из поврежденного эпидермиса и клеток воспаления, но степень выраженности этих процессов варьировала в зависимости от проведенной терапии.

В группе 1 (лечение аппаратом «Биоптрон») на десятые сутки наблюдения отмечен малодифференцированный струп, отграниченный от дермы гистиолейкоцитарным инфильтратом, состоящим на 70 % из нейтрофилов, 30 % из лимфоцитов и макрофагов. По краям раны умеренная пролиферация эпидермиса. Воспалительный отек в дерме уменьшился, хотя видны концентрические вакуоли средних размеров (с гиалиноподобным содержимым). В сосочковой зоне дермы коллагеновые волокна были расположены беспорядочно и рыхло. Вблизи раны волосные фолликулы и сальные железы восстановили характерную структуру. Таким образом, особенности раневого процесса в условиях лечения аппаратом «Биоптрон» заключались в снижении воспалительного отека, уменьшении миграции в очаг лейкоцитов и увеличении количества макрофагов. Однако энергии поляризованного света оказалось недостаточно для купирования процессов деструкции тканевых структур, что проявилось в сохранении выраженного гистиолейкоцитарного инфильтрата, наличия вакуолей, плазматических клеток.

В группе 2 (лечение аппаратом «Рикта») на десятые сутки отмечалась более тонкая полоска струпа, под которым располагался лейкоцитарный вал, состоящий на 50 % из нейтрофилов, лимфоцитов. По краям раны активно пролиферирующие клетки эпидермиса с направлением к центру. На отдельных участках утолщенного эпидермиса сохранился выраженный воспалительный отек с наличием разнокалиберных, в том числе гигантских концентрических вакуолей, стенки которых представлены тонкими цитоплазматическими мембранами и собственно сжатыми тканями. В дне раны формирующаяся отечная грануляционная ткань, представленная интенсивным новообразованием капилляров, окруженных фибро-

бластами, нейтрофилами, плазматическими клетками. Вакуоли в дерме меньших размеров, чем при лечении лампой «Биоптрон» и в меньшем количестве в виде отдельных элементов. Коллагеновые волокна расположены более упорядоченно. Вблизи раны волосные фолликулы и сальные железы восстановили свою структуру. Таким образом, особенности раневого процесса в условиях лечения инфракрасным спектром лазерного излучения заключались в долго сохраняющемся воспалительном отеке и продолжающейся миграции в очаг воспаления лейкоцитов, в том числе нейтрофилов. Это произошло по-видимому из-за более глубокого (50–60 мм) проникновения квантовых лучей в ткани, вызывающих нарушение термодинамического равновесия в клетках с высвобождением ионов кальция из внутриклеточных депо, которые привели к вторичным эффектам в виде усиленного отека с параллельной активацией репаративных процессов в виде роста грануляционной ткани, пролиферации эпидермиса.

У животных третьей группы (лечение аппаратами «Рикта» и «Азор») отмечалась еще более тонкая полоска струпа, чем у второй группы, под которой находилась хорошо выраженная эпидермальна пластинка с сосочками и гребешками. Лейкоцитарная инфильтрация под эпидермисом практически отсутствовала, в ней отмечено преобладание мононуклеарных лейкоцитов и макрофагов с немногочисленным представительством нейтрофилов – до 15 %, что позволило предположить о завершении лейкоцитарной фазы воспаления при данном варианте лечения. Дерма менее отечна, хорошо васкуляризирована с наличием полнокровных капилляров, встречались единичные концентрические вакуоли небольших размеров. Коллагеновые волокна на всем протяжении раны имели упорядоченное, плотное расположение. В сосочковой зоне дермы регистрировались единичные скопления плазматических клеток, фибробластов, макрофагов. Сосочковый и сетчатый слои хорошо различимы. На участке кожи вблизи раны волосные фолликулы и сальные железы восстановили свою структуру. Таким образом, при данном типе лечения процесс заживления интенсифицировался, все его фазы прошли значительно быстрее. Этот способ объединил два спектра излучения: инфракрасный, проникающий в ткани на 50–60 мм, и красный – на 5–6 мм, позволяющий воздействовать на раневую процесс поверхностно и в глубине. Это, по-видимому, ускорило завершение лейкоцитарной фазы воспаления и активизировало репаративные процессы в ране. Морфологическая картина соответствовала фибробластической фазе воспаления и активной эпителизации раневой поверхности.

Раневая поверхность кожи кроликов четвертой группы через 10 дней лечения аппаратом «Азор» на снимках представлена умеренно выраженной полоской струпа, под которой видна эпидермальна пластинка с регенераторной реакцией, направленной к центру раны. Эпидермис пролиферировал слабее, чем у животных третьей группы, но образовывал небольшие гребешки. Лейкоцитарный вал был выражен очень слабо, представлен нейтрофилами до

Таблица 2

Динамика сокращения раневой поверхности в разных условиях эксперимента

	Спонтанное заживление		1 группа Биопротрон		2 группа Рикта		3 группа Рикта + Азор		4 группа Азор		5 группа ОКН-11М		6 группа БОП-4	
	S, см ²	Y _t %	S, см ²	Y _t %	S, см ²	Y _t %	S, см ²	Y _t %	S, см ²	Y _t %	S, см ²	Y _t %	S, см ²	Y _t %
до лечения	21,4	0	21,3	0	21,3	0	21,6	0	21,6	0	21,5	0	21,6	0
5-е сутки	21,7	0	21,4	0	21,5	0	21,9	0	21,7	0	21,7	0	21,8	0
15-е сутки	21,3	1,84	20,7	3,27	18,6	13,4	20,2	7,76	19,8	8,75	20,7	4,6	21,1	3,21

20 %, грануляционная ткань в дне раны с умеренной пролиферацией капилляров. Отечность эпидермиса и дермы незначительная: концентрические вакуоли в эпидермисе не встречались, а в дерме – в единичном количестве мелкого размера, окруженные лейкоцитами, фибробластами. Коллагеновые волокна дермы были расположены местами однонаправленно, местами рыхло. Плазматические клетки в данном случае расположились диффузно и не образовывали очагов скопления. Таким образом, фотобиоактивация красным спектром излучения менее выражена, чем при сочетании с инфракрасным диапазоном световых волн. Морфологическая картина также соответствовала фибробластической фазе воспаления.

При лечении животных пятой группы средневолновым ультрафиолетовым спектром излучения (аппарат ОКН-11М), проникающим на незначительную глубину (1–2 мм), получена широкая плотная полоска струпа, отграниченная от дермы выраженной гистиолейкоцитарной прослойкой, представленной нейтрофилами (30 %) и макрофагами. Имелась краевая пролиферация эпидермиса, больше направленного вглубь, а не к центру раны, с образованием высоких гребешков и сосочков, что позволяет думать об организации грубой рубцовой ткани. Грануляционная ткань в дне раны была без признаков отека, концентрических вакуолей в эпидермисе и дерме не прослеживалось. Коллагеновые волокна дермы располагались местами компактно, местами рыхло. В сетчатой зоне отмечались единичные пролиферирующие капилляры, плазматические клетки и фибробласты, представленные небольшими скоплениями. На участке вблизи раны хорошо восстановили структуру волосяные фолликулы и сальные железы. Таким образом, отличительными чертами заживления раны в данном случае явилось отсутствие застойных явлений в сосудах раневого очага, отсутствие воспалительного отека. Но параллельно, благодаря этому, началось формирование грубой рубцовой ткани. Между тем, выраженное антибактериальное действие ультрафиолетового излучения позволило уменьшить образование гнойно-некротических масс, микроабсцессов, несмотря на выраженный гистиолейкоцитарный вал, который может быть следствием не только раневого процесса, а также явлением фотодеструкции.

В группе 6 (лечение аппаратом БОП-4), процесс эпителизации проходил более равномерно, чем в группе 5. На 10-е сутки рана была покрыта плотным, но более тонким струпом, чем у животных 5 группы, лейкоцитарный вал менее выражен, представлен

нейтрофилами (20 %), макрофагами. Эпидермис подрастал от края к центру с образованием гребешков и сосочков. Дно раны было заполнено грануляционной тканью. Отека эпидермиса и дермы практически не было, концентрические вакуоли отсутствовали. В дерме коллагеновые волокна располагались в большей степени рыхло, чем в 5 группе, хотя прослеживалось удовлетворительное различие между сосочковым и сетчатым слоями дермы с умеренной пролиферацией капилляров. Плазматические клетки и фибробласты располагались рассеянно. Производные кожи вблизи раны соответствовали контролю. Таким образом, благодаря наиболее выраженному антибактериальному эффекту коротковолнового ультрафиолетового излучения и в то же время наиболее поверхностному, мы констатировали отсутствие выраженного отека тканей, микроабсцессов, клеточной инфильтрации.

Планиметрическое исследование отразило динамику заживления ран при лечении различными аппаратами фототерапии. Полученные данные отражены в таблице 2. По каждой серии эксперимента приведены два показателя: площадь раневой поверхности (S, см²) и % сокращения площади раны (Y_t, %) на 10-е сутки лечения.

Из представленных данных видно, что спонтанное заживление раны проходило медленно, динамика сокращения площади составила 1,84 %. Использование методов светолечения ускорило процесс регенерации, но в динамике имелись отличия: наибольший эффект получен при лечении инфракрасным спектром лазерного излучения (аппарат «Рикта», группа 2), где сокращение раневой поверхности составило 13,4 %. Также хороший результат получен при лечении красным спектром лазерного излучения (аппарат «Азор-2К», группа 4), где сокращение раны в целом произошло на 8,75 %, при сочетании использовании двух спектров лазерного излучения зафиксировано на 7,76 %. При лечении поляризованным светом (лампа «Биопротрон», группа 1), регенерация составила всего 3,27 %, ультрафиолетовым излучением (группы 5 и 6) соответственно 4,6 % и 3,21 %.

Таким образом:

1. По данным планиметрических исследований наиболее эффективным способом физиолечения в условиях эксперимента следует считать методы квантовой терапии инфракрасного диапазона, красного спектра, а также их сочетание.

2. По данным морфологического исследования наиболее эффективным оказалось применение лазер-

ного излучения инфракрасного, красного диапазона и их сочетание, о чем свидетельствует синхронизация процесса эпителизации и созревание грануляционной ткани.

3. Разные длины волн оптического диапазона предположительно можно выстроить в ряд и рекомендовать к назначению при лечении длительно незаживающих ран (при невозможности аутодермопластики и других видов хирургической коррекции) в определенной последовательности, начиная от ультрафиолетовых лучей короткого, среднего диапазона, затем лазерного излучения инфракрасного, красного спектра, а также их сочетания, затем продолжить воздействие поляризованным светом через стандартные промежутки времени (курсами).

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев С.В. Моделирование заболеваний. – М.: Медицина, 1973. – С. 65.
2. ГОСТ 53434-2009 от 02.12.2009 г. «Принципы лабораторной практики GLP».
3. Казанков С.С. Лечение длительно незаживающих ран терпенсодержащим препаратом Антиран в сочетании с ультразвуковой кавитацией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2011. – 22 с.
4. Коган А.С., Куликов Л.К., Морозов С.А. Длительно незаживающие раны. – Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1988. – 88 с.
5. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. – М.: Медицина, 1990. – С. 221.
6. Куликов Л.К. Сочетанное применение пролонгированного протеолиза и хирургических методов при лечении длительно незаживающих ран : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Омск, 1984. – 22 с.
7. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.
8. Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Никитин В.Г., Карев Н.А. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 25. – С. 1647–1650.
9. Пономаренко Г.Н. Применение полихроматического поляризованного некогерентного излучения аппаратов «Биоптрон» в комплексном лечении больных с ранами, трофическими язвами, ожогами и пролежнями // Физиотерапевт. – 2010. – № 7. – С. 48–59.
10. Приказ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».
11. Приложение к приказу Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных.
12. Пузырева Г.А., Фролков В.К., Боровицкий И.П. Метаболические механизмы репаративного действия металлозависимого спектрального светового потока лампы с полым катодом // Вопросы курортологии. – 2010. – № 3. – С. 7–10.
13. Сосин И.Н., Кариев М.Х. Физиотерапия в хирургии, травматологии и нейрохирургии. – Ташкент: Изд-во полигр. об-ние им. Ибн-Сино, 1994. – С. 155–161.

14. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – С. 41–53.

15. Шарипова М.М., Воронова С.Н., Рукин Е.М., Волмянко А.М. Сравнительная оценка ранозаживляющих эффектов при использовании аппаратов «Биоптрон», «Минитаг», «Орион+» и ламп полого катода // Вопросы курортологии. – 2011. – № 4. – С. 42–45.

REFERENCES

1. Andreev S.V. Modelling of diseases. – M.: Medicina, 1973. – S. 65.
2. Federal Standart 53434-2009 ot 02.12.2009. «Principles of laboratory practice of GLP».
3. Kazankov S.S. Treatment of durably incurable wounds with terpene-containing preparation Antiran in combination with ultrasound cavitation: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Irkutsk, 2011. – 22 s.
4. Kogan A.S., Kulikov L.K., Morozov S.A. Durably incurable wounds. – Irkutsk: Izd-vo Irkut. un-ta, 1988. – 88 s.
5. Kuzin M.I., Kostjuchenok B.M. Wounds and wound infection. – M.: Medicina, 1990. – S. 221.
6. Kulikov L.K. Combined use of prolonged proteolysis and surgical methods at the treatment of durably incurable wounds: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. – Omsk, 1984. – 22 s.
7. Majanskij D.N. Chronical inflammation. – M.: Medicina, 1991. – 272 s.
8. Obolenskij V.N., Rodoman G.V., Nikitin V.G., Karev N.A. Trophic ulcers of lower extremities – review of the problem // Russkij medicinskij zhurnal. – 2009. – № 25. – S. 1647–1650.
9. Ponomarenko G.N. Using polychromatic polarized incoherent radiation of «Bioptron» apparats in complex treatment of patients with wounds, trophic ulcers, burns and bedsores // Fizioterapevt. – 2010. – № 7. – S. 48–59.
10. Order № 708n from 23.08.2010 «About approval of rules of laboratory practice».
11. Addendum to the order of Ministry of public health servise of USSR № 755 from 12.08.1977. Rules of working with use of experimental animals.
12. Puzyreva G.A., Frolkov V.K., Borovickij I.P. Metabolic mechanisms of reparative effect of metal-dependant spectral luminous flux of a lamp with hollow cathode // Voprosy kurortologii. – 2010. – № 3. – S. 7–10.
13. Sosin I.N., Kariiev M.H. Physiotherapy in surgery, traumatology and neurosurgery. – Tashkent: Izd-poligr. ob-nie im. Ibn-Sino, 1994. – S. 155–161.
14. Habriev R.U. Guideline on the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. – M.: Medicina, 2005. – S. 41–53.
15. Sharipova M.M., Voronova S.N., Rukin E.M., Volmjanko A.M. Comparative evaluation of wound-healing effects at the using of «Bioptron», «Minitag», «Orion+» apparats and lamps with hollow cathodes // Voprosy kurortologii. – 2011. – № 4. – S. 42–45.

Сведения об авторах

Моторина Ирина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, врач-физиотерапевт НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» (664005, г. Иркутск, ул. Боткина, 5; тел.: 8 (3952) 63-81-34)

Бенеманский Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, Иркутская область, г. Ангарск, ул. Партизанская, д. 2, а/я 4380; тел.: 8 (3955) 95-70-68).

Юшков Геннадий Георгиевич – кандидат медицинских наук, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Расулов Максуд Мухамеджанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой адаптивной физической культуры ГБОУ ВПО «Московский городской педагогический университет»

Куликов Леонид Константинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

Щукина Ольга Геннадьевна – исследователь отдела токсикологии и биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Малышкина Наталья Александровна – старший преподаватель кафедры экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Information about the authors

Motorina Irina Gennadjevna – candidate of medical sciences, physiotherapist of Railways Clinical Hospital at the station Irkutsk-Passazhirskiy (Irkutsk, Botkina str., 5, 664005; tel.: 8 (3952) 63-81-34)

Benemanskiy Victor Victorovich – doctor of medical sciences, MD, professor, chief scientific officer of Scientific Institute of Biophysics of Angarsk State Technical Academy (Irkutsk region, Angars, Partizanskaya str., 2, P.O.B. 4380, 665830; tel.: 8 (3955) 95-70-68)

Yushkov Gennadiy Georgievich – candidate of medical sciences, professor of the department of ecology and humal life activity safety of Angarst State Technical Academy

Rasulov Maksud Mukhamedzhanovich – doctor of medical sciences, MD, professor, head of the department of adaptive physical culture of Moscow City Pedagogical University

Kulikov Leonid Konstantinovich – doctor of medical sciences, MD, professor, head of the department of surgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education

Shchukina Olga Gennadjevna – researcher of the department of toxicology and biophysics of Angarsk State Technical Academy

Malychkina Natalia Aleksandrovna – senior lecturer of the department of ecology and humal life activity safety of Angarst State Technical Academy

Д.О. Таран¹, Г.О. Жданова¹, М.Н. Саксонов¹, О.А. Бархатова¹, В.А. Быбин¹, Д.И. Стом^{1, 2, 3}

ВЛИЯНИЕ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ НА ТЕСТ-ОБЪЕКТЫ

¹ ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет», г. Иркутск

² Национальный исследовательский Иркутский государственный технический университет, г. Иркутск

³ Байкальский музей ИИЦ СО РАН, г. Иркутск

Методами биотестирования с использованием беспозвоночных животных (дафнии, парамеции, дождевые черви), высших наземных (семена пшеницы), а также водных растений (элодея, ряска) и микроводорослей (*Scenedesmus quadricauda*) проведено комплексное исследование биологической активности ряда препаратов гуминовых веществ. Выявлены диапазоны концентраций гуматов, оказывающих негативное и стимулирующее действие на тест-организмы. Показана эффективность использования методов биотестирования для оценки действия препаратов гуминовых веществ на биологические объекты.

Ключевые слова: гуминовые вещества, биотестирование

THE EFFECT OF HUMIC SUBSTANCES ON TEST-OBJECTS

D.O. Taran¹, G.O. Zhdanova¹, M.N. Saksonov¹, O.A. Barchatova¹, V.A. Bybin¹,
D.I. Stom^{1, 2, 3}

¹ Irkutsk State University, Irkutsk

² National Research Irkutsk State Technical University, Irkutsk

³ Baikal Museum of Russia Academy of Sciences, Irkutsk

The complex study of a number of humic substances was conducted with help of bioassay methods using invertebrates (*Daphnia*, *paramecium*, earthworms), terrestrial (wheat seeds) and aquatic plants (*elodea*, duckweed) and algae (*Scenedesmus quadricauda*). The ranges of concentrations of humates that have a negative and a stimulating effect on biological objects were identified. The efficiency of biological testing methods to evaluate the effect of humic substances on biological objects is shown.

Key words: humic substances, biological testing

В настоящее время гуминовые вещества (ГВ) все активнее используются в сельском хозяйстве и в охране окружающей среды. При применении гуминовых препаратов улучшается качество сельскохозяйственной продукции, сокращаются сроки вегетации растений, улучшаются свойства и структура почвы. Возрастает урожайность возделываемых культур. ГВ связывая ионы токсичных металлов и переводя их в неподвижные формы, приводят к детоксикации органических экотоксикантов [5, 11]. Одной из возможных мер для обезвреживания нефтепродуктов может быть применение гуматов. ГВ выступают в качестве антидотов для многих загрязнителей. Это делает их перспективными препаратами для рекультивации территорий, загрязненных органическими веществами, в том числе ПАУ и нефтепродуктами [3, 4]. В зависимости от используемых концентраций, ГВ могут, как активировать, так и угнетать физиологическую активность организмов.

Поэтому для использования гуматов необходимо иметь приемы оценки действия их препаратов. В связи со сказанным, цель данной работы – изучение в лабораторных условиях влияния различных препаратов ГВ методами биотестирования с использованием широкого набора тест-объектов – представителей основных трофических уровней [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источниками ГВ служили товарные препараты «Powhumus» (гумат калия из леонардита) производства «Humintech GmbH.» (Германия) и товарные препараты,

выпускаемые ООО «Аграрные Технологии» – «Гумат 80», «Гумат+7», «Гумат-Байкал» (г. Иркутск) (табл. 1).

В качестве тест-объектов использовали парамеции (*Paramecium caudatum* Ehrenberg), дафнии (*Daphnia magna* Straus), дождевых червей (красный калифорнийский гибрид) (*Eisenia foetida Andrei Bouche*), микроводоросли (*Scenedesmus quadricauda* (Turp.) Breb.), ряску малую (*Lemna minor* Linne), элодею канадскую (*Elodea canadensis* Rich), семена пшеницы сорта «Заларинка» и пекарские дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*). Элодею и ряску отбирали на р. Ангаре.

Токсичность испытуемых препаратов оценивали по выживаемости дафний, парамеций, по изменению численности и уровня флуоресценции хлорофилла клеток микроводорослей. Влияние на ростовую активность высших водных растений определяли по приросту побегов элодеи в длину и увеличению числа лопастей ряски при 10 суточной экспозиции [6, 7]. Содержание, культивирование и эксперименты проводили в лабораторных условиях согласно методикам токсикологического контроля [6–8].

В опытах с лабораторной культурой дождевых червей тест-откликом являлось выживание в растворах исследуемых ГВ и изменение их поведенческой реакции (времени зарывания) [9].

Для проведения опытов по прорастанию семян пшеницы выбран сорт «Заларинка» (получен в ЗАО «Иркутские семена»). Семена предварительно промывали водой, затем высаживали в образцы почвенных моделей по 20 штук на каждую повторность. В качестве контроля служили образцы почвенных моделей, не содержащие

Таблица 1

Химический состав гуматов, выпускаемых ООО «Аграрные Технологии»

Наименование	«Гумат 80»	«Гумат-Байкал» калия и натрия	«Гумат+7» калия и натрия (стандарт)
Химический состав, %			
Соли гуминовых кислот	82–84	84–88	84–88
Усилитель плодообразования/кущения	–	–	–
Si (водорастворимый)	2–3	4–5	4–5
Элементный состав, % на сухое вещество			
C	48–52	47–51	46–49
O	19–21	18–20	17–19
H	3–4	3–4	3–4
N	–	–	0,8–1,0
K	–	2,3–2,5	4–6
P	–	–	–
S	0,50	0,50	0,75
Ca	1–3	1–3	1–2
Mg	–	–	0,03
Na	6–9	5–8	3–5
Si	10–12	10–11	9–10
Fe	0,20	0,20	0,40
Mn	–	–	0,08
Mo	–	–	0,02
Co	–	–	0,02
Zn	–	–	0,20
B	–	–	0,60
Cu	–	–	0,20
Массовая доля воды, %, не более			
		15%	

ГВ. В этой серии экспериментов продолжительность инкубирования составляла 10 суток при температуре 25 °С и постоянном искусственном освещении (2000 лк). В конце опыта измеряли длину корней проростков.

Для оценки интенсивности подъема пены в суспензии *Saccharomyces cerevisiae* с глюкозой готовили реакционную смесь: 1,36 г сухих дрожжей (препараты «Саф-момент») растворяли в 20 см³ исследуемого раствора, тщательно перемешивали, затем добавляли 0,4 г (2 %) глюкозы. Полученную дрожжевую суспензию разливали в мерные пробирки по 3 см³ и помещали в термостат с температурой 30 °С, инкубировали 15 мин, затем определяли высоту образовавшейся пены.

По этому показателю оценивали степень ингибирующего или стимулирующего воздействия тестируемого соединения на дрожжи. Контролем служила дрожжевая суспензия, приготовленная на основе водопроводной дехлорированной воды [2].

Все эксперименты проводили не менее чем в 5-и независимых опытах с 3 параллельными измерениями. Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ Microsoft Excel. Достоверность различия результатов определяли с помощью критерия Стьюдента. В таблицах представлены средние арифметические значения и их доверительные интервалы при $p \geq 0,95$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ влияния ряда ГВ на тест-объекты позволил сделать следующие заключения. Препараты ГВ по мере увеличения токсического действия повышенных концентраций на тест-объекты располагаются в таком порядке: «Powhumus» < «Гумат 80» < «Гумат+7» < «Гумат-Байкал». Кроме более низкой токсичности из-

учали влияние ряда ГВ на тест-объекты. «Powhumus» и «Гумат 80» имеют и другие преимущества: они лучше растворимы в воде, их растворы имеют меньшую окраску, а значения pH ближе к нейтральному.

Острое токсическое действие на дафний оказывали водные растворы препарата «Powhumus» в концентрации 1,0 г/дм³. При этом фиксировали гибель всех особей. При снижении концентрации данного ГВ до 0,5 г/дм³ наблюдали 54,5 % выживания особей. При содержании «Powhumus» 0,1, 0,05 и 0,01 г/дм³ гибели дафний не отмечали. Растворы «Гумат 80» оказались более токсичными. В концентрациях 1,0 и 0,5 г/дм³ фиксировали гибель всех рачков. При содержании данного препарата 0,1 г/дм³ выживало 67,4 % особей. В более низких концентрациях гибели дафний не отмечали (табл. 2).

Таблица 2
Влияние растворов гуматов на выживаемость дафний (кол-во живых особей по отношению к контролю, %)

Концентрация, г/дм ³	«Powhumus»	«Гумат 80»
1,0	0,0	0,0
0,5	54,5 ± 6,4	0,0
0,1	100,0	67,4 ± 8,7
0,05	100,0	100,0
0,01	100,0	100,0

В опытах с парameциями оба препарата в концентрации 1,5 и 2,0 г/дм³ оказывали негативное действие. «Powhumus» 1,0 г/дм³ не обладал токсичностью. При снижении содержания «Powhumus» до 0,1 г/дм³ наблюдали противоположный эффект – увеличение числа инфузорий относительно контроля (145,7 %). «Гумат 80» обладал острой токсичностью в концентрациях 2,0 г/дм³ и 1,5 г/дм³ (табл. 3).

Таблица 3
Действие растворов гуматов на выживаемость парамеций (кол-во живых особей по отношению к контролю, %)

Концентрация препаратов, г/дм ³	«Powhumus»	«Гумат 80»
2,0	42,2 ± 5,9	12,5 ± 1,9
1,5	70,6 ± 11,2	25,9 ± 4,7
1,0	93,7 ± 12,3	68,1 ± 10,9
0,5	131,2 ± 23,4	100,0
0,1	145,7 ± 21,1	114,9 ± 18,1
0,05	111,5 ± 13,7	100,0

«Powhumus» при содержании 0,1 г/дм³ и 0,05 г/дм³ оказывал выраженное стимулирующее действие на элодею. Увеличение длины стеблей побегов макрофита через 10 суток составляло – 141,4 % и 163,1 %, соответственно. Активацию роста элодеи по сравнению с контролем наблюдали и в растворах 0,01 «Powhumus» на 31,5 %. При увеличении содержания «Powhumus» до 2,5 г/дм³ отмечали подавление роста на 70,5 %, а в концентрации 2,5 г/дм³ фиксировали гибель побегов. «Гумат 80» проявлял более высокую токсичность и по отношению к данному тест-объекту. Так, гибель растений наблюдали в растворах «Гумат 80» 3,0; 2,5 г/дм³. Негативным действием обладали также концентрации 2,0 г/дм³ (прирост 25,8 %) и 1,5 г/дм³ (46,3 %). Стимуляцию прироста побегов фиксировали в растворах 0,01 г/дм³ – 22,7 %. В диапазоне концентраций 0,1–0,5 г/дм³ растворы «Гумат 80» не вызывали прироста побегов элодеи (табл. 4).

Таблица 4
Влияние растворов гуматов на рост побегов элодеи (прирост по отношению к контролю, %)

Концентрация, г/дм ³	«Powhumus»	«Гумат 80»
3,0	Гибель побегов	Гибель побегов
2,5	29,5 ± 2,8	Гибель побегов
2,0	78,1 ± 6,2	25,8 ± 3,4
1,5	77,9 ± 8,0	46,3 ± 5,6
1,0	85,7 ± 9,3	60,3 ± 7,5
0,5	89,7 ± 7,1	78,2 ± 8,6
0,3	115,6 ± 11,6	82,6 ± 7,9
0,1	141,4 ± 15,9	91,5 ± 8,2
0,05	163,1 ± 14,8	113,9 ± 11,7
0,01	131,5 ± 12,5	122,7 ± 11,8
0,005	112,8 ± 10,3	109,1 ± 10,8
0,001	92,6 ± 9,6	91,7 ± 9,9

«Powhumus» стимулировал прирост количества лопастей ряски в концентрациях 0,1–0,01 г/дм³. В растворах гумата 2,5 г/дм³ растения погибали. Раствор «Powhumus» 2,0 г/дм³ обладал острой токсичностью. Токсичными для ряски оказались концентрации 2,5 г/дм³, 2,0 г/дм³. В них фиксировали гибель растений, а при содержании этого гумата 1,5 г/дм³ прирост листочков составил 21,7 %. Подавление роста ряски наблюдали и в присутствии 1,0 г/дм³ «Гумат 80» (табл. 5).

«Powhumus» угнетал численность клеток микроводорослей *Scenedesmus quadricauda*, как при содержании 0,3 г/дм³ (45,2 % к контролю), так и при более высоких его концентрациях. Относительно безопасными могут считаться только растворы 0,05 г/дм³ – 81,8 % и 0,01 г/дм³ – 89,4 %. «Гумат 80» был более токсичным и в опытах с водорослями. Раствор данного препарата

обнаруживал острую токсичность при содержании 0,1 г/дм³ (38,8 % к контролю) (табл. 6).

Таблица 5
Влияние растворов гуматов на количество лопастей ряски (прирост по отношению к контролю, %)

Концентрация, г/дм ³	«Powhumus»	«Гумат 80»
2,5	Гибель растений	Гибель растений
2,0	30,5 ± 3,4	Гибель растений
1,5	81,1 ± 9,6	21,7 ± 3,2
1,0	89,8 ± 9,2	67,9 ± 6,5
0,5	90,3 ± 8,0	84,2 ± 8,7
0,3	105,8 ± 9,5	93,7 ± 9,3
0,1	136,3 ± 12,8	96,3 ± 10,8
0,05	149,5 ± 13,7	111,7 ± 12,4
0,01	131,5 ± 11,9	118,1 ± 10,9
0,005	91,5 ± 10,1	89,1 ± 8,5

Таблица 6
Влияние растворов ГВ на численность клеток водорослей *Scenedesmus quadricauda* (прирост численности клеток по отношению к контролю, %)

Концентрация, г/дм ³	«Powhumus»	«Гумат 80»
0,5	18,3 ± 3,2	2,5 ± 0,7
0,3	45,2 ± 3,8	9,6 ± 1,3
0,1	71,6 ± 7,7	38,8 ± 4,3
0,05	81,8 ± 9,2	67,9 ± 6,1
0,01	89,4 ± 9,5	80,9 ± 8,3

Растворы «Powhumus» 2,0; 1,5 г/дм³ обладали для дождевых червей острой токсичностью – погибало более 50 % экземпляров. При концентрации «Powhumus» 1,0 г/дм³ выживало 100 % особей, однако время зарывания составило 71,1 мин, что значительно превышало контроль (12,4 мин). Результаты таблицы 6 свидетельствуют о более высокой чувствительности поведенческой реакции дождевых червей по сравнению с биотестом, основанным на выживаемости педобионтов. В растворах «Powhumus» 0,1 и 0,5 г/дм³ гибели особей не отмечали, и время зарывания было уже ближе к контролю. В варианте с «Гумат 80» токсичными оказались растворы концентрации 2,0–1,0 г/дм³. Концентрации данного препарата 0,5 и 0,1 г/дм³ не оказывали негативного действия на дождевых червей (выживаемость – 100 % и время зарывания не так сильно отличалось от контроля) (табл. 7).

На следующем этапе исследовали действие ГВ на свойства образцов почвенных моделей. В образцах почвенных моделей с содержанием «Powhumus» 3,0 г/кг прорастания семян не фиксировали. При снижении концентрации гумата до 2,0 г/кг, хотя количество проросших семян не отличалось от контроля, но длина корней проростков была значительно ниже и составляла 1,4 см (при 6,8 см контроле). Стимуляция роста препаратом «Powhumus» особенно хорошо была выражена в образцах почвенных моделей с содержанием гумата 0,5 г/кг, где длина корней проростков составляла 12,6 см. Но и при концентрациях «Powhumus» 1,0 и 0,1 г/кг наблюдали усиление роста растений (табл. 8). «Гумат 80» обладал в условиях наших опытов наиболее высокой ростовой активностью в концентрации 0,1 г/кг.

При концентрациях «Powhumus» 0,1 и 0,05 г/дм³ в суспензиях *Saccharomyces cerevisiae* с глюкозой наблюдали увеличение высоты пены по отношению к контролю. Снижение высоты дрожжевой пены

Таблица 7

Действие растворов гуматов на выживаемость и поведенческую реакцию червей (экспозиция 30 мин)

Концентрация, г/дм ³	«Powhumus»		«Гумат 80»	
	Количество живых по отношению к контролю, %	Время зарывания, мин	Количество живых по отношению к контролю, %	Время зарывания, мин
2,0	15,3 ± 2,1	108,2 ± 11,9	0,0	–
1,5	52,6 ± 6,8	82,5 ± 6,7	17,9 ± 1,8	115,6 ± 15,2
1,0	100,0	71,1 ± 3,6	67,3 ± 6,1	91,4 ± 10,1
0,5	100,0	19,7 ± 2,7	100,0	23,5 ± 2,3
0,1	100,0	15,8 ± 3,6	100,0	18,9 ± 2,2
контроль	100,0	12,4 ± 3,5	100,0	12,4 ± 3,5

фиксируют в концентрациях 1,5 и 1,0 г/дм³. Растворы «Гумат 80» вызывали умеренную стимуляцию подъема пены в концентрациях 0,1 и 0,05 г/дм³. При содержании данного препарата 0,01 г/дм³ высота пены оставалась на уровне контроля (табл. 8).

Таблица 8

Влияние «Powhumus» и «Гумат 80», содержащихся в образцах почвенных моделей на длину корней проростков, см

Концентрация в образцах почвы, г/кг	«Powhumus»	«Гумат 80»
3,0	–	–
2,5	0,9 ± 0,1	–
2,0	1,4 ± 0,2	–
1,5	5,2 ± 0,5	0,7 ± 0,1
1,0	9,1 ± 1,7	1,9 ± 0,2
0,5	12,6 ± 1,6	7,6 ± 0,8
0,1	10,5 ± 0,9	8,3 ± 0,9
Контроль (образцы почвенных моделей, не содержащие ГВ)	6,8 ± 1,0	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показана эффективность использования биотестов для исследования ГВ. Проведенные исследования выявили, что наиболее высокую чувствительность к препаратам ГВ из испытанных тест-объектов проявляют дафнии и микроводоросли, менее чувствительными оказались ряска и элодея. «Powhumus» и «Гумат 80» в определенных концентрациях увеличивали количество лопастей ряски, стимулировали прирост в длину побегов элодеи и размножение парамеций, увеличивали скорость подъема пены дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Для тестирования ГВ наиболее перспективны методы, основанные на выживаемости дафний, изменении численности и флуоресценции хлорофилла клеток микроводорослей, а для почв – по выживаемости и изменению поведенческих реакций дождевых червей и тест по прорастанию семян.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки России (Соглашение от 14 ноября 2012 № 14.В37.21.1931.; ГК № 14.В37.21.0785 от 24.08.12; ГК № 14.В25.31.0010) и Программы стратегического развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булгаков Н.Г. Контроль природной среды как совокупность методов биоиндикации, экологической диагностики и нормирования // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов: Обзорная информация. ВИНТИ. – 2003. – № 4. – С. 33–70.

REFERENCES

2. Вятчина О.Ф., Жданова Г.О., Стом Д.И. Экспрессный прием биологического анализа качества вод с помощью сахаромицетов // Естественные науки. – 2009. – № 4 – С. 133–136.

3. Колотвин А.А., Лобачева А.А. Влияние техногенных органических загрязняющих веществ на биологическую активность почв // Экологическая химия. – 2006. – № 3. – С. 198–201.

4. Королев В.А. Очистка грунтов от загрязнений. – М., 2001. – 365 с.

5. Линник П.Н., Васильчук Т.А. Роль гумусовых веществ в процессах комплексообразования и детоксикации // Гидробиол. журн. – 2001. – Т. 37, № 4. – С. 98–112.

6. Методика определения токсичности вод, водных вытяжек из почв, осадков сточных вод и отходов по изменению уровня флуоресценции хлорофилла и численности клеток водорослей // ФР.1.39.2007.03223. – М.: Акварос, 2007. – 37 с.

7. Методика определения токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточных вод и отходов по смертности и изменению плодовитости дафний // ФР.1.39.2007.03222. – М.: Акварос, 2007. – 36 с.

8. Методика определения токсичности отходов, почв, осадков сточных, поверхностных и грунтовых вод методом биотестирования с использованием равноресничных инфузорий *Paramecium caudatum* Ehrenberg // ФР. 1.39.2006.02506, ПНДФ Т 14.1:2:3.13-06, 16.1:2.3:3.10-06. – М.: Акварос, 2006. – 48 с.

9. Черных Н.А., Потапов Д.С., Стом Д.И. Способ определения влияния водных эмульсий нефтепродуктов при вермикюльтивировании // Патент № 2290801 РФ, С2. – Иркут. Ун-т. – № 2004129004/13; Заявл.01.10.2004; опублик. 10.01.2007.

10. Якименко О.С., Терехова В.А. Гуминовые препараты и оценка их биологической активности для целей сертификации // Почвоведение. – 2011. – № 11. – С. 1334–1343.

11. Perminova I.V. et al. Mediating effects of humic substances in the contaminated environments. Concepts, results and prospects // Viable Methods of Soils and Water Pollution Monitoring, Protection and Remediation. Netherlads: Springer, 2006. – P. 249–273.

1. Bulgakov N.G. Control of nature medium as a combination of methods of bioindication, ecological diagnostics and normalization // Problemy okruzhajushhej sredy i prirodnyh resursov: Obzornaja informacija. VINITI. – 2003. – № 4. – S. 33–70.

2. Vjatchina O.F., Zhdanova G.O., Stom D.I. Express method of biological analysis of water quality with use of saccharomycetes // *Estestvennye nauki*. – 2009. – № 4 – S. 133–136.

3. Kolotvin A.A., Lobacheva A.A. Influence of technogenous organic polluting substances on biological activity of soils // *Jekologicheskaja himija*. – 2006. – № 3. – S. 198–201.

4. Korolev V.A. Purification of soil from pollution. – M., 2001. – 365 s.

5. Linnik P.N., Vasil'chuk T.A. Role of humus substances in processes of complex-creation and detoxication // *Gidrobiol. zhurn.* – 2001. – T. 37, № 4. – S. 98–112.

6. Method of determination of toxicity of water, water extracts from soils, sediments of sewage and waste products by the change of level of fluorescence of chlorophyll and number of cells of water-plants // FR.1.39.2007.03223. – M.: Akvaros, 2007. – 37 s.

7. Method of determination of toxicity of water, water extracts from soils, sediments of sewage and waste products by mortality and change of prolificacy

of Daphnias // FR.1.39.2007.03222. – M.: Akvaros, 2007. – 36 s.

8. Method of determination of toxicity of waste products, soils, sediments of sewage, surface and subsoil waters by the method of biotesting with use of equally ciliary infusoria *Paramecium caudatum* Ehrenberg // FR. 1.39.2006.02506, PND F T 14.1:2:3.13-06, 16.1:2.3:3.10-06. – M.: Akvaros, 2006. – 48 s.

9. Chernyh N.A., Potapov D.S., Stom D.I. Method of determination of influence of water emulsions of petroleum products at the vermiculture // Patent № 2290801 RF, S2. – Irkut. Un-t. – № 2004129004/13; Zajavl.01.10.2004; opubl. 10.01.2007.

10. Jakimenko O.S., Terehova V.A. Humic preparations and estimation of their biological activity for certification // *Pochvovedenie*. – 2011. – № 11. – S. 1334–1343.

11. Perminova I.V. et al. Mediating effects of humic substances in the contaminated environments. Concepts, results and prospects // *Viable Methods of Soils and Water Pollution Monitoring, Protection and Remediation*. Netherlads: Springer, 2006. – P. 249–273.

Сведения об авторах

Таран Денис Олегович – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории водной токсикологии НИИ биологии ФГБОУ ВПО «ИГУ» (664003, г. Иркутск, ул. Ленина, 3; тел.: 8 (3952) 34-34-37; e-mail stomd@mail.ru)

Жданова Галина Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории водной токсикологии НИИ биологии ФГБОУ ВПО «ИГУ»

Саксонов Михаил Наумович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории водной токсикологии НИИ биологии ФГБОУ ВПО «ИГУ»

Бархатова Оксана Анатольевна – кандидат биологических наук, доцент географического факультета ФГБОУ ВПО «ИГУ» (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 126; тел.: 8 (3952) 52-10-89)

Быбин Виктор Александрович – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории водной токсикологии НИИ биологии ФГБОУ ВПО «ИГУ»

Стом Дэвард Иосифович – доктор биологических наук, профессор биолого-почвенного факультета ФГБОУ ВПО «ИГУ»

Information about the authors

Taran Denis Olegovich – candidate of biological sciences, scientific officer of the laboratory of water toxicology of Scientific Institute of biology of Irkutsk State University (Irkutsk, Lenina str., 3, 664003; tel.: 8 (3952) 34-34-37; e-mail stomd@mail.ru)

Zhdanova Galina Olegovna – junior scientific officer of the laboratory of water toxicology of Scientific Institute of biology of Irkutsk State University

Saksonov Mikhail Naumovich – candidate of biological sciences, chief scientific officer of the laboratory of water toxicology of Scientific Institute of biology of Irkutsk State University

Barkhatova Oksana Anatoljevna – candidate of biological sciences, docent of geographic faculty of Irkutsk State University (Irkutsk, Lermontova str., 126, 664033; tel.: 8 (3952) 52-10-89)

Bybin Victor Aleksandrovich – candidate of biological sciences, scientific officer of the laboratory of water toxicology of Scientific Institute of biology of Irkutsk State University

Stom Devard Iosifovich – doctor of biological sciences, professor of biologic faculty of Irkutsk State University

Т.В. Агибалова, О.В. Рычкова, А.Г. Кузнецов, Г.Л. Гуревич, О.В. Недобыльский

АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ, СФОРМИРОВАННАЯ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ ПСИХИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ

ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ, Москва

Статья посвящена анализу имеющихся данных литературы о роли хронического стресса в развитии зависимости от психоактивных веществ, в том числе алкоголя, с акцентом на нейрохимических механизмах, обеспечивающих такое влияние, и анализом подходов к терапии алкогольной зависимости, сформированной на фоне нарушений адаптации.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, нарушения адаптации, пролонгированный инъекционный налтрексон

ALCOHOL DEPENDENCE IS FORMED ON THE BACKGROUND OF VIOLATIONS OF MENTAL ADAPTATION

T. Agibalova, O. Rychkova, A. Kuznetsov, G. Gurevich, O. Nedobitsky

National Scientific Center for Research on Addictions of the Russian Ministry of Healthcare

This review of literature describes a role of chronic stress in the development of substance dependence including alcohol dependence. It is focused on neurochemical mechanisms of this dependence and approaches to its treatment in people with mental adaptation disorders.

Key words: alcohol abuse, adjustment disorders, long-acting injectable naltrexone.

Широкомасштабные исследования наркологических заболеваний, их клиники, этиологии и патогенеза, проведенные в разных странах, позволяют уверенно утверждать, что механизмы развития данных заболеваний сложны и включают целый ряд составляющих. В числе факторов, причастных к возникновению зависимости от психоактивных веществ (ПАВ), верифицированы биологические, социальные, психологические, что говорит о правомерности интегративного биопсихосоциального подхода к их пониманию. Ряд ключевых понятий расшифровывают суть интегративного подхода, и в первую очередь это концепты «стресс» и «адаптация/дезадаптация». Однако, несмотря на обилие литературы и очевидность связей между стрессом и вероятностью развития зависимости от ПАВ, ряд механизмов, реализующих эту связь, остается нераскрытым. Всегда ли вероятность развития наркологического заболевания объясняется силой и устойчивостью личности к стрессу? Существуют ли факторы, которые независимо от силы личности, степени ее гармоничности способны «сорвать», разрушить адаптационные механизмы? А если да, то каковы эти факторы? Может ли быть отнесен к ним хронический стресс? Что обеспечивает его патогенное влияние и как можно ему противостоять?

Ответ на эти и другие вопросы, на наш взгляд, требует выхода за пределы привычного психологического взгляда на механизмы совладания со стрессом и адаптации. Мы полагаем, что роль нейроадаптации остается мало представленной в работах отечественных авторов, и потому **целью** данной статьи определяем анализ имеющихся данных о роли хронического стресса в развитии зависимости от ПАВ, в том числе алкоголя, с акцентом

на нейрохимических механизмах, обеспечивающих такое влияние, и анализом подходов к терапии зависимости, сформированной на фоне нарушений адаптации.

Концепты «стресс» и «адаптация» тесно связаны между собой, и оба являются достаточно широкими. Начиная с работ Г. Селье, стресс понимали как неспецифическую реакцию организма на нарушающее гомеостаз воздействие, были описаны стадии стресса и введено понятие «дистресс» или «отрицательный стресс» для обозначения состояния, превышающего адаптационные возможности организма [3]. В ходе дальнейших разработок были описаны физиологические механизмы стресса и его структура: 1) собственно стрессовые события (стрессоры), 2) процессы оценки и эмоционального восприятия событий («копинг, направленный на оценку»), 3) биологические, нейрофизиологические изменения – в организме в целом и в нервной системе, обеспечивающие приспособление к стрессу, 4) поведенческие и/или когнитивные паттерны реагирования на происходящее («поведенческий копинг») [19].

О связи между уровнем переживаемого субъектом стресса и его склонностью к употреблению ПАВ клиницисты писали давно [17, 26, 38]. Эту точку зрения разделяли сторонники модели совладания со стрессом («стресс-копинговой модели»), для которых аддикция объявлялась способом выживания лиц, не имевших ресурсов для активного совладающего копинга, и потому буквально вынужденных использовать ПАВ для снижения уровня переживаемого ими напряжения [13, 29]. В качестве доказательной базы связи стресса и аддикций использовались данные о частоте встречаемости коморбидных расстройств: аффективных – тревожных или депрессивных, и собственно наркологических,

эпидемиологические данные, материал лонгитюдных наблюдений, учитывающих широкий круг социально-демографических параметров. Было доказано, что кроме вклада в генез наркологических заболеваний генетической предрасположенности, важны и ранние патологические влияния, например, неудовлетворительная материнская забота, и широкий набор социальных стрессоров.

Понятие «адаптации» также является сложным, поскольку ее рассматривают на уровне психологическом, социально-психологическом, с точки зрения физиологических изменений и механизмов, обеспечивающих приспособление организма к требованиям среды, к имеющимся нагрузкам, есть попытки создания интегративных концепций. Вызывающим полемику является и термин «дезадаптация», его соотношение с патологическими состояниями, переход в болезнь; вероятно, идея о континуальности такого перехода, верна, хотя это существенно усложняет различение предпатологических и собственно патологических состояний. При этом раздел МКБ-10 F43.2 «Расстройства адаптации» свидетельствует о всеобщем признании факта, что при чрезмерном и/или длительном воздействии стрессоров растет риск психического заболевания, и если первоначально развиваются предболезненные, то впоследствии возникают и собственно патологические состояния: невротические, поведенческие, иные. Хорошо изучены как факторы адаптации/дезадаптации характеристики личности: совладающие копинг-стратегии, механизмы психологической защиты, типологические черты, самооценка, саморегуляция, включая регуляцию эмоциональных состояний, межличностная враждебность, иные. Поход, ориентированный на изучение копинг-стратегий, стал теоретической основой психопрофилактических, психогигиенических и коррекционных программ, обучающих пациентов (в том числе с развившейся зависимостью от ПАВ) эффективным стратегиям совладания со стрессом, что становится мощным фактором превенции рецидивов после лечения.

Заметим, что для биопсихосоциальной модели (любого состояния) важно понимание внутрисистемных связей, когда любой из параметров (будь то биологический или, напротив, социально-психологический), оказывает влияние на иные стороны изучаемого явления, при том, что длительное нарушение одной из составляющих системы изменяет ее в целом, приводит к патогенным деформациям. Почему даже если факторы стресса исключительно психологической природы, само состояние стресса не ограничивается областью психических переживаний, но, напротив, самым непосредственным образом затрагивает и телесные, физиологические системы. Адаптация к стрессу – особый процесс, позволяющий несколько снизить интенсивность сопутствующих стрессу психологических и физиологических проявлений, и современная наука уверенно утверждает, что основой адаптации является ответ со стороны нервной системы, головного мозга [20], причем

важны не только когнитивная и аффективная оценка стрессового стимула, вклад в формирование поведенческих (адаптивных или дезадаптивных) реакций, но важна связь мозга со всеми системами организма и внутренними органами, взаимовлияния между ними. Если биохимические, физиологические процессы, через которые реализуются адаптационные реакции организма, относительно изучены, то процессы, обеспечивающие нейроадаптацию, с расшифровкой структурных и нейрохимических ее механизмов, известны недостаточно. Соответствующие принципам доказательной медицины исследования, подтверждающие роль стресса в генезе развития зависимости от ПАВ, опираясь на процессы и механизмы нейроадаптации, проведены только в последние годы. Рассмотрим эти аспекты подробнее.

БИОХИМИЯ НЕЙРОАДАПТАЦИИ

Стремление заглянуть «внутрь» процессов нейроадаптации требует учета ряда гомеостатических механизмов, систем, в числе которых дофаминовая, серотониновая, система основанная на эндогенных опиатах, глутаматовая, которые вкуче обеспечивают адаптацию к стрессу.

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Дофаминовая система, как полагают, наиболее древняя, ее основу составляют ряд базальных ганглиев на границе лобной коры. Функцией нейротрансмиттера дофамина является обеспечение нормального уровня активации мозга, необходимого для осуществления психической деятельности, в том числе познавательной. Доказана причастность дофамина к переживанию удовольствия [27, 39], он признан как важнейший фактор внутреннего подкрепления при научении [6, 15, 32], оказывает влияние на формирование различных типов реакций и поведения, включая социальное [28, 37], в том числе – на формирование паттернов поведения, на научение, включая патологическое [14]. Доказано, что дофамин обеспечивает «конвертирование» нейтральных следов внешних стимулов в окрашенные положительным или негативным эмоциональным отношением сигналы, то есть в привлекающие или отталкивающие объекты [7, 8].

Познавательные процессы – внимание, память, восприятие, мышление – построены в иерархию, сложенную систему, организованы вследствие опыта субъекта – целенаправленного научения или в связи с обстоятельствами его жизни, детерминированы полученными субъектом ранее поощрениями и наказаниями со стороны окружающей среды. Такая иерархически организованная структура оптимизирует ответы на воздействия среды, делает их адекватными и не затратными. Указанная структура формируется при непосредственном участии дофаминовой системы, и при нарушении продуцирования дофамина возникают сбои в этой отлаженной иерархии, – вследствие невозможности регулирования порогов активации, перевозбуждения, почему нарушения дофаминовой системы могут порождать явления психоза.

СЕРТОНИНОВАЯ СИСТЕМА

Нейротрансмиттер серотонин (5-hydroxytryptamine; 5-HT) участвует в обеспечении многих функций организма: от переживания боли, обеспечения ритма, сосудистого тонуса, до пищевого и сексуального поведения, влияет на гормональную функцию гипофиза, для ряда процессов организма сам выполняет роль гормона. Но в контексте темы стресса особенно важна роль серотонина в обеспечении эмоционального состояния, когда дефицит или разбалансировка механизмов обмена (обратного захвата) серотонина приводят к стойкому снижению настроения, к развитию тревожных расстройств различного типа, депрессии [23]. Именно поэтому действие большинства доказавших свою эффективность антидепрессантов так или иначе связано с нормализацией механизмов передачи серотонина.

ЭНДОГЕННЫЕ ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ

Эндогенные опиоидные пептиды – группа нейропептидов, включающая эндорфины, энкефалины, динарфины и другие вещества, являющиеся естественными лигандами опиоидным рецепторам. Система опиоидных пептидов головного мозга также играет роль в мотивационных процессах, в переживании эмоций, формировании поведенческих реакций, в том числе – привязанности, реакций на стресс и боль (анальгезирующее действие), в контроле приема пищи.

СИСТЕМА ГАМК (GABA)

Гамма-аминомасляная кислота образуется в организме из другой аминокислоты – глутаминовой, и является основным нейромедиатором, обеспечивающим процессы торможения. Данное вещество принимает участие также в метаболических процессах головного мозга, под его влиянием активируются энергетические процессы мозга, повышается дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы, улучшается кровоснабжение. Названная система, обеспечивая торможение, дает возможность достижения состояния покоя и расслабления, отдыха, причастна к здоровому (или нарушенному) сну, также важному с адаптивной точки зрения.

Все указанные системы взаимосвязаны между собой: дофаминергическая находится в антагонизме с серотонинергической, ГАМК-ергической, они также сложным образом связаны с норадренергическими, холинергическими, пептидергическими и другими, обеспечивающими механизмы адаптации и нейроадаптации к стрессу.

НЕЙРОАДАПТАЦИЯ И НАРКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Восприятие стрессорных обстоятельств отнюдь не выражается только в когнитивной оценке, напротив, преимущественно эмоционально. Поэтому в процессах восприятия и оценки эмоциональных и стрессорных раздражителей участвует широкий круг структур головного мозга, включая подкорковые: гиппокамп, островок,

орбито-фронтальная, медиальная префронтальная и поясная кора, область миндалин, а в физиологических и эмоциональных реакциях – ствол головного мозга и лимбические структуры. Совместное участие указанных отделов формирует состояние дистресса. Физиологические реакции проявляются через два основных стрессовых пути, а именно – через высвобождающийся из паравентрикулярного ядра гипоталамуса кортикотропин-рилизинг фактор, который стимулирует высвобождение из передней доли гипофиза адренокортикотропного гормона, впоследствии стимулирующего секрецию кортизола/кортикостерона надпочечниками, и через вегетативную нервную систему, координация деятельности которой осуществляется через симпатoadреналовые системы [12].

Поскольку сильный (или длительный) стресс рождает сильные же эмоциональные реакции, включаются механизмы обмена нейромедиаторов, соответственно – отвечающие за них структуры также активируют области лобных отделов коры, призванные согласовать когнитивные и поведенческие реакции, имеющие значение для адаптации [24]. При наличии переживаний дистресса страдают способности к подавлению неприятного поведения и отсрочке получения удовольствия [5, 35]. Нейробиологические данные указывают на то, что стресс нарушает катехоламиную модуляцию префронтальных цепей, которая в свою очередь нарушает исполнительные функции, такие как кратковременная память и самоконтроль [5].

Изучение лиц с психосоциальными и поведенческими проблемами убедительно свидетельствует, что с повышением уровней эмоционального и физиологического стресса или отрицательного аффекта отмечается снижение поведенческого контроля и усиление импульсивности, а по мере увеличения уровня дистресса и длительности стресса отмечается более высокий риск неадаптивного поведения [35, 36]. Полученные на основе сканирования мозга данные свидетельствуют о том, что с увеличением уровня стресса отмечается снижение префронтального функционирования и повышенное реагирование на лимбико-стриарном уровне, которое и закрепляет низкий поведенческий и когнитивный контроль [30]. Накопление стресса (его хронический характер) приводит к нейроэндокринным, физиологическим, поведенческим и субъективным изменениям, длительным и оказывающим неблагоприятное влияние на развитие систем головного мозга, вовлеченных в процессы обучения, мотивации и связанного со стрессом адаптивного поведения [30]. При этом мотивационные составляющие поведения являются ключевыми мишенями действия химических веществ, вызывающих стресс на уровне головного мозга. Однако именно они и представляют собой потенциальный механизм, посредством которого стресс влияет на склонность к зависимости. Что свидетельствует в пользу данного тезиса?

«Коварство» психоактивных веществ заключается в том, что они, будучи химически приближенными к

нейротрансмиттерам (того или иного типа), легко «встраиваются» в системные взаимодействия между структурами мозга, между мозгом и другими системами организма. Собственно, психоактивные вещества потому и могут быть определены как «психоактивные», что, являясь агонистами или антагонистами нейромедиаторов, непосредственным образом воздействуют на последние, на чем основывается их влияние на центральную нервную систему и психическое состояние субъекта.

Наиболее общепризнанной в развитии зависимости является роль **дофамина**, почему в одной из недавних работ, при рассмотрении проблемы «зависимого мозга» (Addictive Brain), автор, перефразируя известное утверждение, говорит о том, что «все дороги ведут к дофамину» [9]. Генетическую предрасположенность к химическим аддикциям в последние годы все более прочно связывают именно с присущими человеку с рождения особенностями систем нейротрансмиттеров [1, 2, 9, 11]. Хочется подчеркнуть, что с дефицитами последних систем связывают и иные особенности, например, предрасположенность к обсессивно-компульсивному или к импульсивному поведению, также повышающему риск развития аддикций [10].

Синтетические аналоги дофамина повышают его выработку и высвобождение в разы (это касается амфетамина, кокаина, психостимуляторов), алкоголь, который блокирует действие антагонистов дофамина, оказывает аналогичное действие. Эффект в виде искусственно переживаемого удовольствия выражен по крайней мере у части людей, и при его возникновении «система поощрения» дает сбой, подкрепляя не реальное поведение, когнитивные операции, усилия человека по разрешению проблем, но собственно прием психоактивных веществ. Если приемы вещества продолжаются, «система поощрения» изменяется через снижение собственной выработки дофамина и уменьшение числа чувствительных к нему рецепторов. Это и есть один из механизмов нейроадаптации, когда в дальнейшем повышение концентрации определенного нейромедиатора компенсируется гомеостатическими механизмами, растет толерантность, и формируется зависимость.

Заметим, что в отношении серотонина существуют сходные феномены. Серотониновая система, непосредственным образом связанная с эмоциональностью, настроением человека, также подвержена влиянию разных классов психоактивных веществ: психостимуляторов, опиоидов и этанола [21]. Для метамфетаминов (methylenedioxy-substituted amphetamine derivatives including (+)-3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA; Ecstasy)) доказано, что при их интенсивном употреблении возникают явления разрушения собственной серотониновой системы организма в виде деструкции синаптических мембран, дегенерации аксонов, с фактическим блокированием естественной выработки и передачи серотонина [31, 40]. Влияние опиатов на серотониновую систему зависит от ряда факторов, в первую очередь – от длительности и постоянства приема психоактивных веществ данной группы; при интенсивном и

длительном приеме активность продуцирования серотонина снижается, и этот эффект предопределен влиянием ГАМК, количество которой возрастает при употреблении опиатов [16]. Алкоголь на начальных этапах потребления повышает выделение серотонина, активность соответствующих ансамблей клеток в таких отделах мозга, как область миндалин или гиппокампа, тем самым обеспечиваются стимулирующие эффекты, эйфория [33, 41]. На последующих этапах (при более тяжелой степени опьянения или длительном злоупотреблении спиртным) действие алкоголя изменяется, и он скорее подавляет, угнетает выработку серотонина [34]. Обобщая имеющиеся данные, можно уверенно утверждать существенное изменение системы выделения и обмена серотонина при потреблении психоактивных веществ, с последующими трудно обратимыми ее нарушениями. Аналогичные закономерности выявлены и для ГАМК-системы и эндогенных опиатных пептидов.

Однако в числе механизмов нейроадаптации в последние годы все чаще ссылаются на структурные изменения головного мозга, определяемые как «неврологические предпосылки». Особая роль отводится отделам лобной коры обоих полушарий, как зоны мозга, отвечающей за высшие когнитивные функции, произвольный контроль влечений, поведения, за регуляцию своего состояния, принятие решения об отсрочке в удовлетворении желания, об опосредовании поведения социальными нормами и правилами [4, 25]. Также этим отделам отводится особая роль в планировании поведения и предвидении результатов его, частным аспектом чего является вероятность возникновения поведения, связанного с риском, с опасностью. Доказано, что наибольшей опасности развития зависимости от алкоголя подвергаются те лица, кому, во-первых, удастся достигать желаемого эффекта (приятного состояния в виде расслабления или легкой эйфории), во-вторых, кто недооценивает опасность систематического приема, не задумывается о последствиях, кто склонен к рисковому поведению [22].

Интересной также является точка зрения, основанная на изучении нейромедиаторных систем головного мозга, в соответствии с которой биохимические связи, возникающие при систематическом введении психоактивных веществ, фактически трактуются как некий аналог изменений, происходящих вследствие стресса. Установлено, что однократное применение наиболее часто вызывающих болезненное пристрастие наркотических веществ (таких как алкоголь, никотин, кокаин, амфетамины и марихуана), которые активируют пути подкрепления в головном мозге (мезокортиколимбические дофаминергические системы), также активирует стрессовые реакции со стороны нервной системы (нейромедиаторный ответ и реакции вегетативной нервной системы), что сопровождается увеличением в плазме крови содержания адренокортикотропного гормона и кортикостерона, изменениями частоты сердечных сокращений, артериального давления, и других [18]. Как подытоживает автор одного из недавних иссле-

дований, «прямые эффекты веществ, вызывающих болезненное пристрастие, на основные составляющие физиологической реакции на стресс, позволяют квалифицировать их как фармакологические стрессоры» [30]. Алкоголь (иди другие вещества) «снимает» стресс, вызванный внешними факторами, но тут же порождает новый, биохимический, вызванный его же действием внутри организма. Тем самым можно говорить не о реальном совладании со стрессом с помощью психоактивных веществ, но о замене одного стресса другим, с постепенным все более отчетливым нарастанием патологических изменений в системе нейроадаптации.

Это позволяет утверждать, что даже если личность человека имеет хорошие копинг-стратегии, они могут оказаться бессильными после начала потребления, поскольку снижают только уровень внешнего (социального, бытового, связанного с неблагоприятными средовыми факторами) стресса, но не влияют на фармакологические стрессоры. Когда употребление становится систематическим, сохраняющийся стресс фактически «удваивается», изменяя динамику реакций, снижая контроль поведения, ослабляя запреты (на употребление), осознание риска, и повышая вероятность систематического употребления спиртного. То есть хронический стресс, потенцированный злоупотреблением алкоголем (или потреблением иных психоактивных веществ) – это и есть тот случай, когда срыв механизмов нейроадаптации неизбежен, а восстановление в этом случае неэффективно без применения фармакотерапии, позволяющей восстановить нарушенные нейромедиаторные системы головного мозга. При этом фармакотерапия должна воздействовать на нарушенные медиаторные системы и являться в этом контексте патогенетической. Основу такой терапии должны составлять блокаторы опиатных рецепторов, наиболее эффективным является пролонгированный инъекционный налтрексон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // Вопросы наркологии. – 1995. – № 2. – С. 27–31.
2. Анохина И.П., Коган Б.М. Нарушения различных звеньев регуляции катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме // Вопросы наркологии. – 1988. – № 3. – С. 3–6.
3. Селье Г. Стресс без дистресса. – М: Прогресс, 1979. – 123 с.
4. Хомская Е.Д. Нейропсихология: 4-е издание. – СПб.: Питер, 2005. – 496 с.
5. Arnsten A.F., Li B.M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions // Biol. Psychiatry. – 2005. – Vol. 57. – P. 1377–1384.
6. Berridge C.W. Noradrenergic modulation of arousal // Brain Res. Rev. – 2007. – Vol. 58 (1). – P. 1–17.
7. Berridge K.C. Pleasure, pain, desire and dread: hidden core processes of emotion, in Well Being: The Foundations of Hedonic Psychology / Ed. by D. Kahneman,

E. Diener, N. Schwarz. – New York, Russell Sage Foundation, 1999. – P. 525–557.

8. Berridge K.C., Robinson T.E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // Brain Res Brain Res Rev. – 1998. – Vol. 28. – P. 309–369.

9. Blum K., Chen A., Giordano J. et al. The Addictive Brain: All Roads Lead to Dopamine // J. Psychoactive Drugs. – 2012. – Vol. 44 (2). – P. 134–143.

10. Blum K., Giordano J., Morse S., Anderson A. et al. Hypothesizing synergy between acupuncture / auriculotherapy and natural activation of mesolimbic dopaminergic pathways: Putative natural treatment modalities for the reduction of drug hunger and relapse. Integrative Omics and Applied Biotechnology Letters. – 2011. – Vol. 1. – P. 8–20.

11. Blum K., Noble E.P., Sheridan P.J., Montgomery A. et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism // Journal of the American Medical Association. – 1990. – Vol. 263 (15). – P. 2055–2060.

12. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response // Annu. Rev. Physiol. – 2005. – Vol. 67. – P. 259–284.

13. Conger J.J. Reinforcement theory and the dynamics of alcoholism // Q. J. Stud. Alcohol. – 1956. – Vol. 17. – P. 296–305.

14. Di Chiara G. A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use // J. Psychopharmacol. – 1998. – Vol. 12. – P. 54–67.

15. Floresco S.B., Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory // Psychopharmacology (Berl). – 2006. – Nov, Vol. 188 (4). – P. 567–85.

16. Jolas T., Nestler E.J., Aghajanian G.K. Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an upregulation of the cyclic AMP pathway // Neuroscience. – 2000. – Vol. 95. – P. 433–443.

17. Koob G.F., Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation // Science. – 1997. – Vol. 278. – P. 52.

18. Kreek M.J., Koob G.F. Drug dependence: Stress and dysregulation of brain reward pathways // Drug Alcohol Depend. – 1998. – Vol. 51. – P. 23–47.

19. Lazarus R.S., Folkman S. Stress, appraisal, and coping. – New York: Springer, 1984.

20. McEwen B.S. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain // Physiol Rev. – 2007. – Vol. 87. – P. 873–904.

21. Muller C.P., Carey R.J., Huston J.P., De Souza Silva M.A. Serotonin and psychostimulant addiction: focus on 5-HT1A-receptors // Progress in Neurobiology. – 2007. – Vol. 81. – P. 133–178.

22. Nikolova Y., Hariri A. Neural responses to threat and reward interact to predict stress-related problem drinking: A novel protective role of the amygdale // Biology of Mood & Anxiety Disorders. – 2012. – Vol. 2. – P. 19.

23. Ninan P.T. The Functional Anatomy, Neurochemistry and Pharmacology of Anxiety // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60 (22). – P. 12–17.

24. Phan K.L. et al. Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: A functional magnetic

resonance imaging study // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 57. – P. 210–219.

25. Roberts A., Robbins T., Weiskrantz L. *The Prefrontal Cortex: Executive and Cognitive Functions.* – Oxford University Press; Oxford, UK, 1998.

26. Russell J.A., Mehrabian A. The mediating role of emotions in alcohol use // *J. Stud. Alcohol.* – 1975. – Vol. 36. – P. 1508–1536.

27. Salamone J.D., Cousins M.S., Snyder B.J. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 1997. – Vol. 21. – P. 341–359.

28. Schultz W., Dayan P., Montague P.R. A neural substrate of prediction and reward // *Science.* – 1997. – Vol. 275. – P. 1593–1599.

29. Sher K.J., Levenson R.W. Risk for alcoholism and individual differences in the stress-response-dampening effect of alcohol // *J. Abnorm. Psychol.* – 1982. – Vol. 91. – P. 350–368.

30. Sinha R. Chronic Stress, Drug Use and Vulnerability to Addiction *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Vol. 1141. – P. 105–130.

31. Steinkellner T., Freissmuth M., Sitte H.H., Montgomery T. The ugly side of amphetamines: short- and long-term toxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'), methamphetamine and D-amphetamine // *Biological Chemistry.* – 2011. – Vol. 392. – P. 103–115.

32. Takahashi H., Kato M., Takano H., Arakawa R. et al. Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D(1) and D(2) receptors in human cognitive functions // *J. Neurosci.* – 2008. – Nov 12. – Vol. 28 (46). – P. 12032–12038.

33. Thielen R.J., Bare D.J., McBride W.J., Lumeng L. et al. Ethanol-stimulated serotonin release in the ventral hippocampus: an absence of rapid tolerance for the alcohol-preferring P rat and insensitivity in the alcohol-nonpreferring NP rat // *Pharmacology, Biochemistry & Behavior.* – 2002. – Vol. 71. – P. 111–117.

34. Thielen R.J., Engleman E.A., Rodd Z.A., Murphy J.M. et al. Ethanol drinking and deprivation alter dopaminergic and serotonergic function in the nucleus accumbens of alcohol-preferring rats // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 2004. – Vol. 309. – P. 216–225.

35. Tice D., Bratslavsky E., Baumeister R. Emotional distress regulation takes precedence over impulse control: If you feel bad, do it! // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 2001. – Vol. 80. – P. 53–67.

36. Verdejo-Garcia A. et al. Negative emotion-driven impulsivity predicts substance dependence problems // *Drug Alcohol Depend.* – 2007. – Vol. 91. – P. 213–219.

37. Waelti P., Dickinson A., Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory // *Nature.* – 2001. – Vol. 412. – P. 43–48.

38. Wills, T.; Shiffman, S. Coping and substance abuse: A conceptual framework // In: Shiffman, S.; Wills, T., editors. *Coping and Substance Use.* Academic Press; Orlando, FL. – 1985. – P. 3–24.

39. Wise R.A., Spindler J., deWit H., Gerberg G.J. Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks

reward quality of food // *Science.* – 1978. – Vol. 201. – P. 262–264.

40. Yamamoto B.K., Moszczynska A., Gudelsky G.A., Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2010. – Vol. 1187. – P. 101–121.

41. Yoshimoto K., McBride W.J., Lumeng L., Li T.K. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens // *Alcohol.* – 1992. – Vol. 9. – P. 17–22.

REFERENCES

1. Anohina I.P. Biological mechanisms of dependence of psychoactive substances // *Voprosy narkologii.* – 1995. – № 2. – S. 27–31.

2. Anohina I.P., Kogan B.M. Disorders of different chains of regulation of catecholamine neuromodulation at the alcoholism // *Voprosy narkologii.* – 1988. – № 3. – S. 3–6.

3. Sel'e G. *Stress without distress.* – M: Progress, 1979. – 123 s.

4. Homskaia E.D. *Neuropsychology: 4-e izdanie.* – SPb.: Piter, 2005. – 496 s.

5. Arnsten A.F., Li B.M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 57. – P. 1377–1384.

6. Berridge C.W. Noradrenergic modulation of arousal // *Brain Res. Rev.* – 2007. – Vol. 58 (1). – P. 1–17.

7. Berridge K.C. Pleasure, pain, desire and dread: hidden core processes of emotion, in *Well Being: The Foundations of Hedonic Psychology* / Ed. by D. Kahneman, E. Diener, N. Schwarz. – New York, Russell Sage Foundation, 1999. – P. 525–557.

8. Berridge K.C., Robinson T.E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // *Brain Res Brain Res Rev.* – 1998. – Vol. 28. – P. 309–369.

9. Blum K., Chen A., Giordano J. et al. *The Addictive Brain: All Roads Lead to Dopamine* // *J. Psychoactive Drugs.* – 2012. – Vol. 44 (2). – P. 134–143.

10. Blum K., Giordano J., Morse S., Anderson A. et al. Hypothesizing synergy between acupuncture / auriculotherapy and natural activation of mesolimbic dopaminergic pathways: Putative natural treatment modalities for the reduction of drug hunger and relapse. *Integrative Omics and Applied Biotechnology Letters.* – 2011. – Vol. 1. – P. 8–20.

11. Blum K., Noble E.P., Sheridan P.J., Montgomery A. et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism // *Journal of the American Medical Association.* – 1990. – Vol. 263 (15). – P. 2055–2060.

12. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response // *Annu. Rev. Physiol.* – 2005. – Vol. 67. – P. 259–284.

13. Conger J.J. Reinforcement theory and the dynamics of alcoholism // *Q. J. Stud. Alcohol.* – 1956. – Vol. 17. – P. 296–305.

14. Di Chiara G. A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use // *J. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 12. – P. 54–67.

15. Floresco S.B., Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2006. – Nov, Vol. 188 (4). – P. 567–85.
16. Jolas T., Nestler E.J., Aghajanian G.K. Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an upregulation of the cyclic AMP pathway // *Neuroscience*. – 2000. – Vol. 95. – P. 433–443.
17. Koob G.F., Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation // *Science*. – 1997. – Vol. 278. – P. 52.
18. Kreek M.J., Koob G.F. Drug dependence: Stress and dysregulation of brain reward pathways // *Drug Alcohol Depend.* – 1998. – Vol. 51. – P. 23–47.
19. Lazarus R.S., Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. – New York: Springer, 1984.
20. McEwen B.S. *Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain* // *Physiol Rev.* – 2007. – Vol. 87. – P. 873–904.
21. Muller C.P., Carey R.J., Huston J.P., De Souza Silva M.A. Serotonin and psychostimulant addiction: focus on 5-HT_{1A}-receptors // *Progress in Neurobiology*. – 2007. – Vol. 81. – P. 133–178.
22. Nikolova Y., Hariri A. Neural responses to threat and reward interact to predict stress-related problem drinking: A novel protective role of the amygdala // *Biology of Mood & Anxiety Disorders*. – 2012. – Vol. 2. – P. 19.
23. Ninan P.T. *The Functional Anatomy, Neurochemistry and Pharmacology of Anxiety* // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (22). – P. 12–17.
24. Phan K.L. et al. Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: A functional magnetic resonance imaging study // *Biol. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 57. – P. 210–219.
25. Roberts A., Robbins T., Weiskrantz L. *The Prefrontal Cortex: Executive and Cognitive Functions*. – Oxford University Press; Oxford, UK, 1998.
26. Russell J.A., Mehrabian A. The mediating role of emotions in alcohol use // *J. Stud. Alcohol*. – 1975. – Vol. 36. – P. 1508–1536.
27. Salamone J.D., Cousins M.S., Snyder B.J. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 1997. – Vol. 21. – P. 341–359.
28. Schultz W., Dayan P., Montague P.R. A neural substrate of prediction and reward // *Science*. – 1997. – Vol. 275. – P. 1593–1599.
29. Sher K.J., Levenson R.W. Risk for alcoholism and individual differences in the stress-response-dampening effect of alcohol // *J. Abnorm. Psychol.* – 1982. – Vol. 91. – P. 350–368.
30. Sinha R. Chronic Stress, Drug Use and Vulnerability to Addiction *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Vol. 1141. – P. 105–130.
31. Steinkellner T., Freissmuth M., Sitte H.H., Montgomery T. The ugly side of amphetamines: short- and long-term toxicity of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'), methamphetamine and D-amphetamine // *Biological Chemistry*. – 2011. – Vol. 392. – P. 103–115.
32. Takahashi H., Kato M., Takano H., Arakawa R. et al. Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D(1) and D(2) receptors in human cognitive functions // *J. Neurosci.* – 2008. – Nov 12. – Vol. 28 (46). – P. 12032–12038.
33. Thielen R.J., Bare D.J., McBride W.J., Lumeng L. et al. Ethanol-stimulated serotonin release in the ventral hippocampus: an absence of rapid tolerance for the alcohol-preferring P rat and insensitivity in the alcohol-nonpreferring NP rat // *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*. – 2002. – Vol. 71. – P. 111–117.
34. Thielen R.J., Engleman E.A., Rodd Z.A., Murphy J.M. et al. Ethanol drinking and deprivation alter dopaminergic and serotonergic function in the nucleus accumbens of alcohol-preferring rats // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2004. – Vol. 309. – P. 216–225.
35. Tice D., Bratslavsky E., Baumeister R. Emotional distress regulation takes precedence over impulse control: If you feel bad, do it! // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 2001. – Vol. 80. – P. 53–67.
36. Verdejo-Garcia A. et al. Negative emotion-driven impulsivity predicts substance dependence problems // *Drug Alcohol Depend.* – 2007. – Vol. 91. – P. 213–219.
37. Waelti P., Dickinson A., Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory // *Nature*. – 2001. – Vol. 412. – P. 43–48.
38. Wills, T.; Shiffman, S. Coping and substance abuse: A conceptual framework // In: Shiffman, S.; Wills, T., editors. *Coping and Substance Use*. Academic Press; Orlando, FL. – 1985. – P. 3–24.
39. Wise R.A., Spindler J., deWit H., Gerberg G.J. Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food // *Science*. – 1978. – Vol. 201. – P. 262–264.
40. Yamamoto B.K., Moszczynska A., Gudelsky G.A., Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 1187. – P. 101–121.
41. Yoshimoto K., McBride W.J., Lumeng L., Li T.K. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus-accumbens // *Alcohol*. – 1992. – Vol. 9. – P. 17–22.

Сведения об авторах

Агибалова Татьяна Васильевна – доктор медицинских наук, заведующая отделением медико-социальной реабилитации ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ (119002, Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3, e-mail: agibalovatv@mail.ru)

Рычкова Ольга Валентиновна – кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник отделения медико-социальной реабилитации, ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ

Кузнецов Алексей Геннадьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения медико-социальной реабилитации ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ

Гуревич Геннадий Львович – кандидат медицинских наук, докторант отделения медико-социальной реабилитации ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ

Недобыльский Олег Владимирович – аспирант отделения медико-социальной реабилитации ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ

Information about the authors

Agibalova Tatiana Vasiljevna – doctor of medical sciences, head of the department of medicosocial rehabilitation of National Scientific Center of Narcology (Moscow, Malyi Mogiltsevskiy lane, 3, 119002; e-mail: agibalovatv@mail.ru)

Rychkova Olga Valentinovna – candidate of medical sciences, chief scientific officer of the department of medicosocial rehabilitation of National Scientific Center of Narcology

Kuznetsov Aleksey Gennadjevich – candidate of medical sciences, senior scientific officer of the department of medicosocial rehabilitation of National Scientific Center of Narcology

Гуревич Геннадий Львович – candidate of medical sciences, doctoral candidate of the department of medicosocial rehabilitation of National Scientific Center of Narcology

Недобыльский Олег Владимирович – post-graduate student of the department of medicosocial rehabilitation of National Scientific Center of Narcology

Н.А. Горбунов, А.П. Дергилев, Л.Д. Сидорова

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ», г. Новосибирск

Представлен обзор литературы по проблеме диагностики обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рассмотрены основные методы лучевой диагностики ХОБЛ. Описаны диагностические возможности экранно-пленочной рентгенографии, функциональной малодозовой цифровой флюорографии (МЦФГ), компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), инспираторно-экспираторной КТВР, вентиляционно-перфузионной пульмосцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии у пациентов с обострением ХОБЛ. Показаны преимущества применения функциональной МЦФГ у пациентов с обострением ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, методы лучевой диагностики обострения ХОБЛ, функциональная малодозовая цифровая флюорография

RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF COPD EXACERBATIONS

N.A. Gorbunov, A.P. Dergilev, L.D. Sidorova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Review of the literature in problems of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation and the main radiological techniques of COPD exacerbation were presented. Diagnostic possibilities of screen-film radiography, functional low-dose digital fluorography (LDDR), high-resolution computed tomography (HRCT), inspiration-expiration HRCT, ventilation-perfusion pulmoscintigraphy and magnetic resonance tomography in patients with COPD exacerbation were described. The advantages of functional LDDR in patients with COPD exacerbation were shown.

Key words: exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, radiological techniques of COPD exacerbation, functional low-dose digital fluorography

Поиск проводили по базам данных «Medline» и «E-Library» (1998–2012). Просматривали библиографию материалов конференций по лучевой диагностике, проводя поиск вручную по материалам конференций за период 2005–2013 гг. Дополнительные ссылки были найдены в обзорах, других интересующих нас статьях и получены от экспертов в данной области.

Основной причиной обращения больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) за медицинской помощью является развитие обострений заболевания [3, 4, 48, 53].

Бактериальные и вирусные инфекции бронхального дерева традиционно рассматриваются как ведущая причина обострения ХОБЛ. Однако примерно в половине всех случаев причинами обострения заболевания могут быть неинфекционные факторы: атмосферные поллютанты, застойные явления в малом круге кровообращения, тромбозы ветвей легочной артерии, бронхоспазм, ятрогенные причины (неадекватная кислородотерапия, седативные препараты) [3, 13, 16].

Обострения часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных. Последствия обострений ХОБЛ имеют крайне неблагоприятный характер: ускорение прогрессирования заболевания, ухудшение качества жизни больных, значительные экономические потери. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ. Широко используется следующее определение: обострение ХОБЛ – это относительно длительное (не менее 24 ч) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее

за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии [1–3].

При обострении ХОБЛ лучевое исследование проводится для исключения пневмонии или абсцесса легкого, а также венозного застоя и отека легких при левожелудочковой недостаточности.

Лучевое исследование пациента с обострением ХОБЛ начинается со стандартной рентгенографии (флюорографии) органов грудной полости в прямой и правой боковой проекциях при вертикальном положении пациента. В последние годы все более широкое распространение получает цифровая рентгенография легких. Преимуществом цифровой рентгенографии является стандартно высокое качество изображения, не зависящее от особенностей фотохимической обработки пленки. Цифровые изображения имеют значительно более широкий динамический диапазон, позволяющий одновременно анализировать как легочную ткань, так и плотные структуры средостения. Кроме того, цифровое изображение может быть подвергнуто дополнительной обработке с помощью математических программ, что в ряде случаев позволяет выявить новые симптомы. При наличии клинических показаний или сомнительных результатах рентгенографии может быть проведена компьютерная томография (КТ) легких. Введение в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), в том числе экспираторной, значительно расширило возможности лучевой диагностики и позволило выявлять ряд характерных изменений в легких, часто невидимых

на обычных рентгенограммах. Другие методы визуализации – ультразвуковое и радионуклидное исследование, магнитно-резонансная томография – имеют ограниченное значение для диагностики обострений ХОБЛ [7, 9, 15, 18, 24, 32, 35, 42].

Обычно при легкой степени ХОБЛ существенные рентгенологические изменения на традиционных пленочных рентгенограммах органов грудной клетки не обнаруживаются. Тем не менее, считается, что при клинической 0 стадии хронической обструктивной болезни легких спирометрия и клинические данные не выявляют отклонений от нормы, следовательно, лучевая диагностика более чувствительна в выявлении бронхиальной обструкции, чем функциональные тесты [37].

У больных со средней и тяжелой степенью ХОБЛ выявляются следующие рентгенологические изменения: низкое расположение купола диафрагмы, уплощение и ограничение ее подвижности; гипервоздушность легочных полей, воздушные буллы и увеличение ретростерального пространства; сужение и вытянутость сердечной тени («капельное» сердце); на фоне обеднения сосудистого рисунка определяется утолщение и уплотнение стенок бронхов, то есть выявляется ряд признаков, характеризующих воспалительный процесс в бронхиальном дереве и наличие эмфиземы легких, что подтверждается литературными данными [46].

Рентгенограмма органов грудной клетки у больных с обострением ХОБЛ практически не отличается от картины легких при стабильном состоянии; чаще всего выявляют классические признаки эмфиземы легких (повышенная прозрачность легочных полей, уплощение диафрагмы, расширение ретростерального пространства, уменьшение числа и калибра легочных сосудов в периферических зонах) и хронического бронхита (усиление легочного рисунка, особенно в базальных отделах). Однако при помощи рентгенографии можно выявить признаки пневмонии, ателектазов, застойных явлений в легких, которые не выявляются при физическом обследовании [2].

У некоторых пациентов отмечается сочетание рентгенологических симптомов хронической обструктивной болезни легких и признаков легочной гипертензии: усиление и обогащение легочного рисунка преимущественно за счет сосудистого компонента, расширение корней легких за счет ветвей легочной артерии, увеличение границ сердечной тени за счет правого желудочка. Дело в том, что в ряде случаев у пациентов с ХОБЛ прогрессирование обструкции дыхательных путей и гипоксемия приводят к развитию легочной гипертензии и хронического легочного сердца. На рентгенограммах органов грудной клетки отмечается увеличение легочной артерии [23, 28, 63].

Использование вентиляционно-перфузионной скинтиграфии легких в статическом режиме позволяет получить дополнительные скинтиграфические критерии не только при ограниченных, но и при диффузных поражениях респираторной системы [19–21].

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) I–II стадии были изучены

диагностические возможности вентиляционно-перфузионной пульмоноскинтиграфии в оценке нарушений легочной микроциркуляции и вентиляции. Скнтиграфические исследования были выполнены на гамма-камере «Омега-500» (Technicare, США – Германия). При ХОБЛ обнаружено двухстороннее увеличение апикально-базального градиента перфузии и замедление альвеолярно-капиллярной проницаемости. Выявленные изменения скнтиграфических показателей могут быть использованы в диагностике ХОБЛ [22].

У больных ХОБЛ уже при легкой степени тяжести течения выявляются диффузные нарушения перфузии преимущественно в верхних и плещевых отделах легких. Протяженность изменений, выявляемых при перфузионной скинтиграфии, больше, чем протяженность морфологических изменений, выявляемых при компьютерной томографии (зоны эмфизематозной перестройки). А выявленные изменения микроциркуляции нарастают и носят необратимый характер [23].

В настоящее время общепринятым «золотым» стандартом для диагностики ХОБЛ считается компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) и ее модификации, что подтверждается многочисленными литературными источниками, которая в отличие от МЦФГ и рентгенографии позволяет выявлять такие патогномичные симптомы ХОБЛ, как «воздушные ловушки», саблевидная деформация трахеи, «дерево в почках». Частота выявления этих симптомов по различным источникам варьирует от 25 до 75 %. Однако до сих пор роль компьютерной томографии в лучевой диагностике хронической обструктивной болезни легких недостаточно ясна и остается предметом дискуссий многих ученых [29, 30, 32].

С помощью КТВР уточняется локализация наиболее воздушных зон в легких. Денситометрическая плотность нормальной легочной ткани находится в пределах от –600 до –900 НУ. При эмфиземе этот показатель повышается до –900 ÷ –1000 НУ. Кроме того, сравнение денситометрических показателей смежных участков легкого на вдохе и выдохе помогает определить не только перераздутые, но и плохо вентилируемые отделы [38, 49, 57, 62].

Мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) позволяет не только диагностировать локализованную форму буллезной эмфиземы легких, определять распространенность процесса, выбирать адекватную тактику хирургического лечения, но и оценивать послеоперационные результаты. Денситометрическая плотность внутри булл варьировала от –980 до –1000 Н. У большинства пациентов с локализованной формой буллезной эмфиземы легких были отмечены положительные результаты: на месте визуализируемых ранее булл определялись послеоперационные изменения – участки линейного фиброза с наличием танталовых скоб [25].

Одним из патогномичных симптомов хронической обструктивной болезни легких при компьютерной томографии считается «саблевидная» деформация трахеи, которая не встречается у пациентов без ХОБЛ. Одни авторы объясняют деформацию трахеи

давлением на нее эмфизематозных булл, но данные КТ опровергают эти утверждения; другие считают, что деформация обусловлена воспалением хрящей трахеи, но отсутствуют патоморфологические подтверждения [37].

Инспираторно-экспираторная КТВР является высокоинформативным методом при обследовании пациентов с ХОБЛ. При среднетяжелом и тяжелом течении ХОБЛ развивается панлобулярная эмфизема легких, которая характеризуется снижением плотности легочной ткани в результате повышения ее воздушности менее -900 НУ, также является одним из характерных признаков ХОБЛ [24, 40, 43].

Инспираторная КТВР в сочетании со спирометрией позволяет определить распространенность эмфиземы, в то время как экспираторная КТВР может отражать ограничение воздушного потока. Экспираторная КТВР позволяет лучше оценивать проводимость воздухоносных путей к участкам легкого, содержащим воздушные ловушки. Наиболее информативными для оценки плотности являются участки легких на уровне бифуркации трахеи (95 %) и дуги аорты (93 %), в меньшей степени - в базальных отделах (83 %) [10, 44, 52, 54, 55].

Инспираторно-экспираторная КТ предоставляет важные диагностические сведения. Она дает возможность количественной оценки эмфиземы. В норме плотность паренхимы легких варьирует от -650 до -850 НУ. При вздутии легкого она понижается. Не менее важно, что КТ позволяет судить о степени вздутия любого участка легкого. Изменения между вдохом и выдохом служат индексом региональной вентиляции. По серии срезов определяют состояние всех отделов бронхиального дерева, выявляют перибронхиальные инфильтраты, наличие бронхо- и бронхиолоэктазов, сужение сосудов в участках олигемии. Особенного внимания заслуживают периферические отделы легочных полей. При патологических изменениях мелких бронхов и переходе процесса на бронхиолы здесь обнаруживаются мелкие, идущие к плевре полоски и ветвящиеся структуры, тубулярные тени, мелкие очажки. В ряде случаев выявляется синдром экспираторной обтурации (так называемые «воздушные ловушки»), когда область вздутия легкого не исчезает и не уменьшает своей плотности при выдохе [32, 40].

Инспираторная КТВР в сочетании со спирометрией позволяет определить распространенность эмфиземы, в то время как экспираторная КТВР может отражать ограничение воздушного потока и гиперинфляцию легких [44].

Экспираторная КТВР позволяет лучше оценивать проводимость воздухоносных путей к участкам легкого, содержащим воздушные ловушки. Наиболее информативными для оценки ПЛТ являются участки легких на уровне бифуркации трахеи (95 %) и дуги аорты (93 %), в меньшей степени - в базальных отделах (83 %) [54].

Средняя легочная плотность при полном вдохе составляет -813 НУ и при полном выдохе -736 НУ. Срезы, полученные при полном выдохе, более функционально информативны, чем полученные при полном вдохе [50].

Была проведена комплексная оценка результатов инспираторно-экспираторной КТВР у пациентов с ХОБЛ I–IV стадий. Показано, что экспираторную КТВР целесообразно применять с целью выявления зон гипервентиляции у пациентов на ранних стадиях ХОБЛ. Оценка трахеального индекса является дополнительным показателем, позволяющим судить о стадии ХОБЛ (более 0,6 для I стадии, 0,45–0,6 – II стадия, 0,3–0,4 – III–IV стадии ХОБЛ) [30].

На доклинической стадии (риск возникновения заболевания) КТВР выявляет утолщение стенок бронхов и бронхиол, иногда расширение их просветов (бронхо- и бронхиолоэктазы), нередко локальные, не резко выраженные признаки экспираторной ловушки (в основном при исследовании на выдохе). КТ дает возможность оценить функциональные особенности не только долей и сегментов, но и отдельных долек легкого [45].

В первой стадии ХОБЛ (легкое течение, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70$ %, $ФЖЕЛ > 80$ %; обычно, но не всегда, хронический кашель, продукция мокроты) при КТ выявляют нормальное изображение легких при исследовании на вдохе и признаки мозаичного легкого на выдохе.

Во второй стадии ХОБЛ (среднетяжелое течение, $ОФВ_1$ от 30 до 80 %; одышка при физической нагрузке) при КТ определяют признаки мозаичного легкого при исследовании как на вдохе, так и на выдохе.

В третьей стадии ХОБЛ (тяжелое течение, $ОФВ_1 < 30$ %, дыхательная и сердечная недостаточность) при КТ легкие как на вдохе, так и на выдохе остаются в состоянии вдоха (выраженный и распространенный симптом экспираторной ловушки) [37].

М.В. Хрупенкова-Пивень (2008) считает, что КТВР должна стать методом выбора в диагностике хронической обструктивной болезни легких, так как при компенсированных формах ХОБЛ могут быть нормальные показатели функциональных проб и одновременно с этим иметь КТ-признаки хронической обструктивной болезни легких. Кроме того, метод дает возможность визуализировать патологические изменения на уровне респираторных бронхиол и ацинусов, позволяя уточнить причины заболевания, распространенность, макроструктурные изменения, а своевременно полученные результаты КТВР помогают правильно назначить адекватную терапию. КТВР имеет существенные преимущества по сравнению с традиционной рентгенографией в выявлении вида и распространенности эмфиземы у пациентов с возможным хирургическим лечением, включая трансплантацию легких, буллэктомию, хирургическое уменьшение объема легкого [34].

Однако, рядом авторов отмечаются недостатки КТВР в диагностике ХОБЛ. Так, исследования К. Kurashima с соавт. (2005) показали, что КТВР имеет достаточно высокую чувствительность и низкую специфичность в диагностике ХОБЛ. Эмфизема легких не была распознана по данным КТВР у 18,6 % пациентов с ХОБЛ [51].

Разработана методика определения толщины стенки воздухоносных путей с помощью тонко-резовых КТ-изображений, которая позволяет диф-

ференцировать здоровых лиц от курящих с ХОБЛ и курящих без ХОБЛ. Как правило, толщина бронхиальной стенки наиболее высокая у курящих пациентов с ХОБЛ [41].

Компьютерная томография высокого разрешения может служить неинвазивным методом выявления морфологических изменений легких еще на ранних стадиях ХОБЛ, что дает возможность своевременно назначать адекватное лечение и судить об эффективности проводимой терапии. По полученным результатам почти у половины обследованных больных с ХОБЛ (43,8 %) рентгенография не выявила изменений легких, в то время как по данным КТВР эти изменения были установлены [29, 30].

Значительная разница между второй и третьей стадией ХОБЛ была выявлена при КТВР в верхних и нижних долях легких, а также между второй и четвертой стадиями - в нижних долях. Таким образом, КТВР позволяет дифференцировать степени тяжести ХОБЛ, но только не начальные проявления заболевания [39].

По данным Э.В. Эккардт с соавторами (2008), средний градиент плотности по обоим легким при ХОБЛ второй степени составлял $52,9 \pm 39,4$ HU, а при третьей степени - $29,6 \pm 26,6$ HU. Величина среднего градиента плотности обоих легких статистически значимо связана со степенью обструктивных нарушений, выявленных при спирографическом исследовании [36].

Результаты математической оценки эмфизематозных изменений у больных ХОБЛ методом количественной КТ (денситометрии) в большей степени отражают данные исследования диффузионной способности легких и в меньшей степени - определение легочных объемов. Наиболее точным порогом для количественной оценки эмфиземы легких является -950 HU [26].

По данным J. Zarogozhan и соавторов (2006), для проведения рутинных КТ-исследований органов грудной клетки для количественной оценки состояния легочной ткани возможно снижение дозы до 30 мАс [64].

Количественная КТ может быть альтернативной методикой перфузионной сцинтиграфии в оценке функционального состояния легких у пациентов, которым выполнена лобэктомия по поводу ХОБЛ [59].

В плане контроля эффективности терапии и динамического наблюдения пациентов с заболеваниями легких альтернативой мультисрезовой КТВР может стать МРТ, которая обладает дополнительными возможностями функциональной оценки состояния легочной ткани при отсутствии воздействия ионизирующего излучения. Однако в наших условиях широкое применение МРТ все еще ограничивается недостаточной доступностью метода и высокой стоимостью исследования [56].

Для пациентов с эмфиземой легких было установлено среднее значение T_1 в инспираторную фазу - (1034 ± 71) ms, в экспираторную фазу - (991 ± 63) ms, а для пациентов с пневмофиброзом - в инспираторную фазу - (996 ± 103) ms, в экспираторную фазу - (1282 ± 170) ms. Исследование показало обратную фазовую зависимость показателя T_1 у пациентов с

эмфиземой и пневмофиброзом. Более того, экспираторные показатели имеют большее различие между группами пациентов, чем инспираторные [58].

Одной из важнейших задач современной медицинской визуализации является повышение информативности методов лучевой диагностики с помощью применения цифровых технологий и программного обеспечения.

В настоящее время европейские исследователи изучают и проводят сравнительную оценку различных типов цифровых рентгенографических систем для определения их диагностических возможностей в клинической практике, а также для определения эффективной дозы, получаемой пациентом при исследовании органов грудной клетки. Современные системы прямой цифровой рентгенографии позволяют снижать дозу до 50 % [47, 61].

Японские ученые активно проводят исследование по изучению вентиляции и перфузии легких с помощью методики изменения пиксельных значений и цветового кодирования при функциональной динамической рентгенографии [60].

Государственное реформирование отечественного здравоохранения поставило перед лечебными учреждениями принципиально новые задачи. Скорость и качество получения и обработки информации стали важнейшим условием повышения уровня оказываемой медицинской помощи. Эту задачу нельзя решить без внедрения новых информационных технологий. Основным приоритетом развития лучевой диагностики на сегодняшний день является внедрение в практику цифровых технологий [17].

Переход к цифровому представлению медицинских изображений в службе лучевой диагностики способствует тому, чтобы цифровая флюорография легких заняла свое ведущее место в первичной диагностике легочной патологии, и при скрининге, и в обычных клинических ситуациях [11, 27, 33].

Для преодоления недостатков традиционной пленочной флюорографии необходим скорейший переход на цифровые технологии получения, анализа и протоколирования рентгеновских изображений органов грудной полости [12].

Необходимо отметить, что малодозовая цифровая флюорография доступна более широкому кругу пациентов и лучевая нагрузка в несколько раз меньше по сравнению компьютерной томографией [5, 6, 14, 31].

Результаты нашего исследования показали более высокую информативность МЦФГ в диагностике хронической обструктивной болезни легких по сравнению с традиционной экранно-пленочной рентгенографией. Это объясняется более четкой визуализацией анатомических структур (легочный рисунок, корни легких), изменения которых происходят при ХОБЛ в первую очередь, а также возможностью объективной оценки оптической плотности легочной ткани с определением градиента оптической плотности, в свою очередь, отражающим функциональное состояние легких у пациентов с ХОБЛ. МЦФГ характеризуется высокой разрешающей способностью, широким динамическим диапазоном,

а также возможностью детальной количественной оценки состояния легочной паренхимы у пациентов с данной патологией. Наши выводы согласуются с уже имеющимся многочисленными литературными данными о преимуществах цифровых установок [8].

Для ранней диагностики обострения ХОБЛ можно использовать инспираторно-экспираторную компьютерную томографию высокого разрешения, которая позволяет выявить нарушения бронхиальной проходимости, провести дифференциальную диагностику с пневмонией и исключить другие синдромосходные заболевания. Вентиляционно-перфузионная пульмоцинтиграфия позволяет выявить нарушения перфузии при появлении признаков тромбоэмболии ветвей легочной артерии, которая является одной из причин обострения хронической обструктивной болезни легких. Функциональная малодозовая цифровая флюорография органов грудной клетки может служить инструментом первичной диагностики обострения ХОБЛ с дальнейшим динамическим наблюдением в процессе проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2004. – № 6. – С. 43–50.
2. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких: современные подходы к диагностике и лечению (обзор) // Терапевтический архив. – 2004. – № 11. – С. 43–50.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–116.
4. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9. № 1 (120). – С. 9–34.
5. Бару С.Е. Рентгенографические системы с предельно низкими дозами облучения и области их применения. // Материалы I Съезда врачей лучевой диагностики СФО «Достижения, перспективы и основные направления развития лучевой диагностики в Сибири», Новосибирск, 2010. – С. 27–29.
6. Васильев А.Ю., Бойчак Д.В., Локтионов А.А. и др. Результаты клинических испытаний малодозового микрофокусного рентгенодиагностического аппарата при исследовании опорно-двигательной системы. // Невский радиологический форум 2011, под ред. Л.А. Тютинина. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 38.
7. Видюков В.И. Возможности текстурного анализа медицинских изображений // Невский радиологический форум 2011, под ред. Л.А. Тютинина. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 41.
8. Волков К.Н. Сравнительный анализ информативности аналоговой рентгенографии и рентгенографии на запоминающих люминофорах // Невский радиологический форум 2011, под ред. Л.А. Тютинина. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 46.
9. Емельянов А.В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 4. – С. 183–189.
10. Завадовская В.Д., Родионова О.В. КТВР в ранней диагностике ХОБЛ. // Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике: мат. IV-й регион. конф. – Томск, 2006. – С. 161–165.
11. Зарипов Р.А. Повышение эффективности массовой проверочной флюорографии органов грудной полости при переходе на цифровые технологии // Научные труды Невского радиологического форума «Новые горизонты» (7–10 апреля 2007 г.). – Санкт-Петербург, «ЭЛБИ-СПб», 2007. – С. 269–271.
12. Зарипов Р.А., Бондарев А.В., Воробьева Г.Н. и др. Программная среда с графическим интерфейсом для анализа и автоматизированного формализованного протоколирования цифровых флюорограмм органов грудной клетки. // Материалы Всероссийского научного форума «Радиология 2005». – М., 2005. – С. 136–137.
13. Золотницкая В.П., Лукина О.В., Сперанская А.А., Амосов В.В. Применение методики совмещения ОФЭКТ/КТ для диагностики ТЭЛА у больных ХОБЛ и интерстициальными заболеваниями легких. // Международный VI Невский радиологический форум / Под ред. Н.А. Карловой. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013. – С. 67.
14. Кальницкий С.А., Звонова И.А. Современные уровни медицинского облучения населения. // Невский радиологический форум 2011, под ред. Л.А. Тютинина. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 102–103.
15. Камышанская И.Г., Черемисин В.М., Арефьева Н.М. и др. Опыт организации работы радиологической информационной сети в мариинской больнице скорой помощи. // Невский радиологический форум 2011, под ред. Л.А. Тютинина. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 103.
16. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина – М.: Издательство «Атмосфера», 2003. – 168 с.
17. Косова И.А., Кармазановский Г.Г. Стандартизация протоколов исследования и оценки данных как один из факторов эффективности в телерадиологии // Материалы Всероссийского научного форума «Радиология 2005». – М., 2005. – С. 197–198.
18. Лещук Т.Ю. Цифровые сканирующие системы в диагностике социально значимых заболеваний // Невский радиологический форум 2011, под ред. Л.А. Тютинина. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 134.
19. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С., Дубоделова А.В. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии и немассивной тромбоэмболии легочной артерии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2007. – Т. 52. № 5. – С. 46–50.
20. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С. и др. Основные показатели вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких у здоровых лиц. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2007. – № 6. – С. 34–39.
21. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С., Дубоделова А.В. и др. Радионуклидная оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости для раннего распознавания нозологической принадлежности

инфильтрата в легком // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 60–64.

22. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С., Дубоделова А.В. Основные скинтиграфические показатели у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. – № 5. – С. 132–135.

23. Лукина О.В., Золотницкая В.П., Литвинов А.П. Лучевая диагностика и контроль за динамикой начальных признаков ХОБЛ // Невский радиологический форум «Новые горизонты» (7–10 апреля 2007 г.). Санкт-Петербург. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2007. – С. 281–282.

24. Момот Н.В., Первак М.Б., Высоцкий А.Б. и др. Роль мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) в диагностике буллезной эмфиземы легких. // Невский радиологический форум 2011, под ред. Л.А. Тютина. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С.137–138.

25. Момот Н.В., Первак М.Б., Высоцкий А.Г., Соловьева Е.М. и др. Возможности мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) в оценке послеоперационных результатов у пациентов с локализованной формой буллезной эмфиземы легких (ЛБЭЛ). // Международный VI Невский радиологический форум / Под ред. Н.А. Карловой. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013. – С. 69.

26. Поливанов Г.Э., Поливанова А.Э., Черняк А.В. и др. Количественная оценка эмфиземы легких у больных ХОБЛ. // Невский Радиологический форум «Новые горизонты» (7–10 апреля 2007 г.). – Санкт-Петербург, «ЭЛБИ-СПб», 2007. – С. 290–291.

27. Ратобильский Г.В. Малодозовая цифровая рентгенография (флюорография) высокого разрешения в выявлении и диагностике патологии органов и систем на поликлиническом уровне // Поликлиника. – 2013. – № 3. – С. 15–17.

28. Сапранов Б.Н., Жернакова Л.В., Габдуллина Р.Р. Роль рентгенографии в определении причинности легочной гипертензии // Невский радиологический форум 2011, под ред. Л.А. Тютина. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 209–210.

29. Селиверстов А.А. Возможности высоко разрешающей рентгеновской компьютерной томографии в ранней диагностике хронической обструктивной болезни легких // Материалы 2-го Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике и терапии. – М., 2008. – С. 253–254.

30. Селиверстов А.А. Комплексная оценка данных высоко разрешающей рентгеновской компьютерной томографии при хронической обструктивной болезни легких // Международный VI Невский радиологический форум / Под ред. Н.А. Карловой. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013. – С. 72.

31. Суслин В.П., Отрощенко В.А., Чиков В.А. и др. Эффективные дозы облучения пациентов при проведении рентгенологических исследований на цифровых и пленочных аппаратах // Материалы I Съезда врачей лучевой диагностики СФО «Достижения, перспективы и основные направления развития лучевой диагностики в Сибири», Новосибирск, 2010. – С. 27–29.

32. Тришина Н.Н., Витько Н.К., Зубанов А.Г. и др. Компьютерная томография в диагностике хронических обструктивных болезней легких // Диагностическая и интервенционная радиология / Материалы V Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов. – М., 2011. – № 2 – С. 439–440.

33. Фадиев А.В. Некоторые дополнения в организационно-методическую схему применения цифровой флюорографии в практическом здравоохранении РФ // Материалы Всероссийского научного форума «Радиология 2005». – М., 2005. – С. 477–479.

34. Хрупенкова-Пивень М.В. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) в диагностике хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) // Материалы 2-го Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике и терапии. – М., 2008. – С. 305–306.

35. Шелимова Т.А., Родионов П.В., Фадеева Л.М. и др. Система архивирования и обработки данных отделения нейрорадиологии – источник данных для научных исследований // Невский радиологический форум 2011, под ред. Л.А. Тютина. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2011. – С. 267.

36. Эккардт Э.В., Бодрова Т.Н., Родионова О.В. Диагностика эмфиземы легких у больных хронической обструктивной болезнью легких // Материалы первой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, ред. кол. Васильев А.Ю., Селиверстов П.В. и др. – Иркутск: Изд-во ООО «Мегапринт», 2008. – С. 412–413.

37. Юдин А., Афанасьева Н., Хрупенкова-Пивень М. и др. Современная лучевая диагностика хронической обструктивной болезни легких // Врач. – 2004. – № 5. – С. 42–44.

38. Яблонский П.К., Николаев Г.В., Филиппова Т.А. Отбор пациентов с хронической обструктивной болезнью легких для хирургической редукции объема легких // Пульмонология. – 2006. – № 3. – С. 86–92.

39. Allona M., Torres I., Rodriguez-Vigil B. et al. Correlation between lung attenuation with high resolution computed tomography and COPD severity grading systems // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16, N 2. – Suppl. 1. – P. 170.

40. Amato M., Larici A.R., Ciello A. et al. Inspiratory and expiratory MDCT (multidetector computed tomography) scans: automatic airways analysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Insights into Imaging. – 2011. – Vol. 2, Suppl. 1. – P. S64–S65.

41. Berger P., V. Perot, P. Desbarats et al. Airway wall thickness in cigarette smokers: quantitative thin-section CT assessment // Radiology. – 2005. – Vol. 235, N 3. – P. 1055–1064.

42. Biederer J. Lung imaging with MRI // Magnetom Flash. – 2011. – № 1. – P. 16–23.

43. Calvin yeung W.H., Gladys G.Lo. Xenon ventilation CT scan demonstrates an increase in regional ventilation after bullectomy in a COPD patient // Somatom Sessions. – 2010. – № 27. – P. 64–65.

44. Camiciottoli G., Bartolucci M., Maluccio N.M. et al. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity // Chest. – 2006. – Vol. 129, N 3. – P. 558–564.

45. Fishwick D., Naylor S. COPD and the workplace. Is it really possible to detect early cases? // *Occup. Med.* 2007. – Vol. 57, N 2. – P. 82–84.
46. Gibson G.J., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease investigations and assessment of severity // *Management of chronic obstructive pulmonary disease*, eds: D.S. Postma, N.M. Siafakas – The European Respiratory Society Monograph – 7, May, 1998. – P. 25–41.
47. Gruber M., Uffmann M., Weber M. et al. Direct detector radiography versus dual reading computed radiography: feasibility of dose reduction in chest radiography // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 7. – P. 1544–1550.
48. Halpin D.M.G., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. The disease and its burden to society // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – № 3. – P. 619–623.
49. Ikura H., Shimizu K., Ebara H. et al. Analysis of three pathohistologic types of emphysema using ultra-high-resolution CT. *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 2. – Suppl. 1. – P. 359.
50. Kauczor H.U., Hast J., Heussel C.P. et al. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/ expiratory position: comparison with pulmonary function tests. *Eur. Radiol.* – 2002. – Vol. 12, N 11. – P. 2757–2763.
51. Kurashima K., Takavanagi N., Sato N. et al. High resolution CT and bronchial reversibility test for diagnosing COPD // *Respirology.* – 2005. – Vol. 10, N 3. – P. 316–322.
52. Moroni C., Mascalchi M., Camiciottoli G. et al. Comparison of spirometric-gated and -ungated HRCT in COPD. *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2003. – Vol. 27, N 3. – P. 375–379.
53. National Institute for Clinical Excellence. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 12. – 2004.
54. Nishino M., Boiselle P.M., Copeland J.F. et al. Value of volumetric data acquisition in expiratory high-resolution computed tomography of the lung // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2004. – Vol. 28, N 2. – P. 209–214.
55. Orlandi I., Moroni Ch., Camiciottoli G. et al. Spirometric-gated computed tomography quantitative evaluation of lung emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of 3 techniques. *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2004. – Vol. 28, N 4. – P. 437–442.
56. Puderbach M., Eichenger M., Gahr J. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: Comparison to CT // *Eur. Radiol.* – 2007. – Vol. 16, N 7. – P. 716–724.
57. Spiropoulos K., Trakada G., Kalamboka D. et al. Can high resolution computed tomography predict lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Lung.* – 2003. – Vol. 181, N 4. – P. 169–181.
58. Stadler A., Jakob P.M., Barth M. et al. T1 mapping of the entire lung in patients with emphysema and fibrosis: influence of respiratory phase and correlation with lung functional tests // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 2. – Suppl. 1. – P. 170–171.
59. Sverzellati N., Chetta A., Calabro E. et al. Reliability of quantitative computed tomography to predict postoperative lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease having a lobectomy // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2005. – Vol. 29, N 6. – P. 819–824.
60. Tanaka R., Sanada S., Fujimura M. et al. Development of a pulmonary functional imaging using a dynamic flat-panel detector (FDP): primary results of clinical evaluation in pulmonary diseases // *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* – 2008. – Vol. 3. – Suppl. 1. – P. S5–S6.
61. Veldkamp W.J.H., Kroft L.J.M., Boot M.V. et al. Contrast-detail evaluation and dose assessment of eight digital chest radiography systems in clinical practice // *Eur. Radiol.* – 2006. – Vol. 16, N 2. – P. 333–341.
62. Webb W. Richard. High-resolution CT of the lung. Webb W. Richard, Nestor L. Müller, David P. Naidich. – 3rd ed., 2000. – P. 286–315.
63. Webb W. Richard. Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology / W.R. Webb, C.B. Higgins. – 2005. – P. 543–545.
64. Zaporozhan J., Ley S., Weinheimer O. et al. Multi-detector CT of the chest: Influence of dose onto quantitative evaluation of severe emphysema: a simulation study // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2006. – Vol. 30, N 3. – P. 460–468.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Aggravation of chronic obstructive pulmonary disease // *Pul'monologija.* – 2004. – № 6. – S. 43–50.
2. Avdeev S.N. Aggravation of chronic obstructive pulmonary disease: modern approaches to the diagnostics and treatment (review) // *Terapevticheskij arhiv.* – 2004. – № 11. – S. 43–50.
3. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease as a system disease // *Pul'monologija.* – 2007. – № 2. – S. 104–116.
4. Ajsanov Z.R., Kokosov A.N., Ovcharenko S.I. Chronic obstructive pulmonary diseases. Federal programme // *Russkij medicinskij zhurnal.* – 2001. – T. 9. № 1 (120). – S. 9–34.
5. Baru S.E. Radiographic systems with marginal radiation doses and areas of their use // *Materialy I S'ezda vrachej luchevoj diagnostiki SFO «Dostizhenija, perspektivy i osnovnye napravlenija razvitija luchevoj diagnostiki v Sibiri»*, Novosibirsk, 2010. – S. 27–29.
6. Vasil'ev A.Ju., Bojchak D.V., Loktionov A.A. i dr. Results of clinical tests of low-dose microfocus X-ray diagnostic device at the examination of support-locomotion system // *Nevskij radiologicheskij forum 2011, pod red. L.A. Tjutina.* – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 38.
7. Vidjukov V.I. Opportunities of texture analysis of medical pictures // *Nevskij radiologicheskij forum 2011, pod red. L.A. Tjutina.* – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 41.
8. Volkov K.N. Comparative analysis of self-descriptiveness of analogue radiography and radiography on memorizing luminophors // *Nevskij radiologicheskij forum 2011, pod red. L.A. Tjutina.* – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 46.
9. Emel'janov A.V. Diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Russkij medicinskij zhurnal.* – 2005. – T. 13, № 4. – S. 183–189.
10. Zavadovskaja V.D., Rodionova O.V. HRCS in early diagnostics of COPD // *Dostizhenija sovremennoj luchevoj diagnostiki v klinicheskoj praktike: mat. IV-j region. konf.* – Tomsk, 2006. – S. 161–165.

11. Zaripov R.A. Increase of the effectiveness of total check-up fluorography of thoracic organs while transferring to digital technologies // Nauchnye trudy Nevskogo radiologicheskogo foruma «Novye gorizonty» (7–10 aprelja 2007 g.). – Sankt-Peterburg, «JeLBI-SPb», 2007. – S. 269–271.

12. Zaripov R.A., Bondarev A.V., Vorob'eva G.N. i dr. Programme environment with graphic interface for analysis and automatized formalized recordation of digital photofluorograms of thoracic organs // Materialy Vserossijskogo nauchnogo foruma «Radiologija 2005». – M., 2005. – S. 136–137.

13. Zolotnickaja V.P., Lukina O.V., Speranskaja A.A., Amosov V.V. Use of method of combination of SPECT/CT for dlja diagnostiki of PE in patients with COPD and interstitial pulmonary diseases // Mezhdunarodnyj VI Nevskij radiologicheskij forum / Pod red. N.A. Karlovoj. – SPb.: JeLBI-SPb, 2013. – S. 67.

14. Kal'nickij S.A., Zvonova I.A. Modern levels of medical radiation of people // Nevskij radiologicheskij forum 2011, pod red. L.A. Tjutina. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 102–103.

15. Kamyshanskaja I.G., Cheremisin V.M., Aref'eva N.M. i dr. Experience of organization of work of radiological information network in Mariinsk ambulance hospital // Nevskij radiologicheskij forum 2011, pod red. L.A. Tjutina. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 103.

16. Clinical guideline. Chronic obstructive pulmonary disease / Pod red. A.G. Chuchalina – M.: Izdatel'stvo «Atmosfera», 2003. – 168 s.

17. Kosova I.A., Karmazanovskij G.G. Standartization of reports of the research and evaluation of data as one of the factors of effectiveness in teleradiology // Materialy Vserossijskogo nauchnogo foruma «Radiologija 2005». – M., 2005. – S. 197–198.

18. Leshhuk T.Ju. Digital scanning systems in diagnostics of socially significant diseases // Nevskij radiologicheskij forum 2011, pod red. L.A. Tjutina. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 134.

19. Lishmanov Ju.B., Krivonogov N.G., Ageeva T.S., Dubodelova A.V. Ventilation-perfusion scintigraphy of lungs in differential diagnostics of community-acquired pneumonia and non-massive pulmonary embolism // Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. – 2007. – T. 52. № 5. – S. 46–50.

20. Lishmanov Ju.B., Krivonogov N.G., Ageeva T.S. i dr. Main indices of ventilation-perfusion scintigraphy of lungs in healthy people // Vestnik rentgenologii i radiologii. – 2007. – № 6. – S. 34–39.

21. Lishmanov Ju.B., Krivonogov N.G., Ageeva T.S., Dubodelova A.V. i dr. Radionuclide evaluation of alveolar-capillary penetrability for early recognition of nosological infiltrate in the lung // Pul'monologija. – 2011. – № 4. – S. 60–64.

22. Lishmanov Ju.B., Krivonogov N.G., Ageeva T.S., Dubodelova A.V. Main scintigraphy indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Bjul'ten' Sibirskoj mediciny. – 2012. – № 5. – S. 132–135.

23. Lukina O.V., Zolotnickaja V.P., Litvinov A.P. Radiation diagnostics and control of the dynamics of primary signs of COPD // Nevskij radiologicheskij

forum «Novye gorizonty» (7–10 aprelja 2007 g.). Sankt-Peterburg. – SPb.: «JeLBI-SPb», 2007. – S. 281–282.

24. Momot N.V., Pervak M.B., Vysockij A.B. i dr. Role of multi-slices computed tomography (MSCT) in diagnostics of bullous pulmonary emphysema // Nevskij radiologicheskij forum 2011, pod red. L.A. Tjutina. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S.137–138.

25. Momot N.V., Pervak M.B., Vysockij A.G., Solov'eva E.M. i dr. Opportunities of multi-sliced computed tomography (MSCT) in the estimation of postoperative results in patients with localized form of bullous pulmonary emphysema (LBPE) // Mezhdunarodnyj VI Nevskij radiologicheskij forum / Pod red. N.A. Karlovoj. – SPb.: JeLBI-SPb, 2013. – S. 69.

26. Polivanov G.Je., Polivanova A.Je., Chernjak A.V. i dr. Quantitative estimation of pulmonary emphysema in patients with COPD // Nevskij Radiologicheskij forum «Novye gorizonty» (7–10 aprelja 2007 g.). – Sankt-Peterburg, «JeLBI-SPb», 2007. – S. 290–291.

27. Ratobyl'skij G.V. Low-dose digital radiography (fluorography) of high definition in detection and diagnostics of pathology of organs and systems on the level of polyclinic // Poliklinika. – 2013. – № 3. – S. 15–17.

28. Sapranov B.N., Zhernakova L.V., Gabdullina R.R. Role of radiography in detection of causality of pulmonary hypertension // Nevskij radiologicheskij forum 2011, pod red. L.A. Tjutina. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 209–210.

29. Seliverstov A.A. Opportunities of high-definition X-ray computed tomography in early diagnostics of chronic obstructive pulmonary disease // Materialy 2-go Vserossijskogo nacional'nogo kongressa po luchevoj diagnostike i terapii. – M., 2008. – S. 253–254.

30. Seliverstov A.A. Complex estimation of data of high-definition X-ray computed tomography at chronic obstructive pulmonary disease // Mezhdunarodnyj VI Nevskij radiologicheskij forum / Pod red. N.A. Karlovoj. – SPb.: JeLBI-SPb, 2013. – S. 72.

31. Suslin V.P., Otroshhenko V.A., Chikov V.A. i dr. Effective doses of radiation of patients at the realization of radiological researches on digital and membranous devices // Materialy I S#ezda vrachej luchevoj diagnostiki SFO «Dostizhenija, perspektivy i osnovnye napravlenija razvitiya luchevoj diagnostiki v Sibiri», Novosibirsk, 2010. – S. 27–29.

32. Trishina N.N., Vit'ko N.K., Zubanov A.G. i dr. Computed tomography in diagnostics of chronic obstructive pulmonary diseases // Diagnosticheskaja i intervencionnaja radiologija / Materialy V Vserossijskogo Nacional'nogo kongressa luchevyh diagnostov i terapevtov. – M., 2011. – № 2 – S. 439–440.

33. Fadiev A.V. Some additions in organization-methodological scheme of use of digital fluorography in practical public health service of Russian Federation // Materialy Vserossijskogo nauchnogo foruma «Radiologija 2005». – M., 2005. – S. 477–479.

34. Hrupenkova-Piven' M.V. High definition computed tomography (HDCT) in diagnostics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Materialy 2-go Vserossijskogo nacional'nogo kongressa po luchevoj diagnostike i terapii. – M., 2008. – S. 305–306.

35. Shelimova T.A., Rodionov P.V., Fadeeva L.M. i dr. System of archivation and processing of data of

neuroradiology department – the source of data for scientific researches // Nevskij radiologicheskij forum 2011, pod red. L.A. Tjutina. – SPb.: Izd-vo «JeLBI-SPb», 2011. – S. 267.

36. Jekkardt Je.V., Bodrova T.N., Rodionova O.V. Diagnostics of pulmonary emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Materialy pervoj mezhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, red. kol. Vasil'ev A.Ju., Seliverstov P.V. i dr. – Irkutsk: Izd-vo OOO «Megaprint», 2008. – S. 412–413.

37. Judin A., Afanas'eva N., Hrupenkova-Piven' M. i dr. Modern radiation diagnostics of chronic obstructive pulmonary disease // Vrach. – 2004. – № 5. – S. 42–44.

38. Jablonskij P.K., Nikolaev G.V., Filippova T.A. Selection of patients with chronic obstructive pulmonary disease for surgical reduction of lung capacity // Pul'monologija. – 2006. – № 3. – S. 86–92.

39. Allona M., Torres I., Rodriguez-Vigil B. et al. Correlation between lung attenuation with high resolution computed tomography and COPD severity grading systems // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16, N 2. – Suppl. 1. – P. 170.

40. Amato M., Larici A.R., Ciello A. et al. Inspiratory and expiratory MDCT (multidetector computed tomography) scans: automatic airways analysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Insights into Imaging. – 2011. – Vol. 2, Suppl. 1. – P. S64–S65.

41. Berger P., V. Perot, P. Desbarats et al. Airway wall thickness in cigarette smokers: quantitative thin-section CT assessment // Radiology. – 2005. – Vol. 235, N 3. – P. 1055–1064.

42. Biederer J. Lung imaging with MRI // Magnetom Flash. – 2011. – № 1. – P. 16–23.

43. Calvin yeung W.H., Gladys G.Lo. Xenon ventilation CT scan demonstrates an increase in regional ventilation after bullectomy in a COPD patient // Somatom Sessions. – 2010. – № 27. – P. 64–65.

44. Camiciottoli G., Bartolucci M., Maluccio N.M. et al. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity // Chest. – 2006. – Vol. 129, N 3. – P. 558–564.

45. Fishwick D., Naylor S. COPD and the workplace. Is it really possible to detect early cases? // Occup. Med. 2007. – Vol. 57, N 2. – P. 82–84.

46. Gibson G.J., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease investigations and assessment of severity // Management of chronic obstructive pulmonary disease, eds: D.S. Postma, N.M. Siafakas – The European Respiratory Society Monograph – 7, May, 1998. – P. 25–41.

47. Gruber M., Uffmann M., Weber M. et al. Direct detector radiography versus dual reading computed radiography: feasibility of dose reduction in chest radiography // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16, N 7. – P. 1544–1550.

48. Halpin D.M.G., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. The disease and its burden to society // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – № 3. – P. 619–623.

49. Ikura H., Shimizu K., Ebara H. et al. Analysis of three pathohistologic types of emphysema using ultra-high-resolution CT. Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16, N 2. – Suppl. 1. – P. 359.

50. Kauczor H.U., Hast J., Heussel C.P. et al. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/ expiratory position: comparison with pulmonary function tests. Eur. Radiol. – 2002. – Vol. 12, N 11. – P. 2757–2763.

51. Kurashima K., Takavanagi N., Sato N. et al. High resolution CT and bronchial reversibility test for diagnosing COPD // Respirology. – 2005. – Vol. 10, N 3. – P. 316–322.

52. Moroni C., Mascalchi M., Camiciottoli G. et al. Comparison of spirometric-gated and -ungated HRCT in COPD. J. Comput. Assist. Tomogr. – 2003. – Vol. 27, N 3. – P. 375–379.

53. National Institute for Clinical Excellence. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 12. – 2004.

54. Nishino M., Boiselle P.M., Copeland J.F. et al. Value of volumetric data acquisition in expiratory high-resolution computed tomography of the lung // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2004. – Vol. 28, N 2. – P. 209–214.

55. Orlandi I., Moroni Ch., Camiciottoli G. et al. Spirometric-gated computed tomography quantitative evaluation of lung emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of 3 techniques. J. Comput. Assist. Tomogr. – 2004. – Vol. 28, N 4. – P. 437–442.

56. Puderbach M., Eichenger M., Gahr J. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: Comparison to CT // Eur. Radiol. – 2007. – Vol. 16, N 7. – P. 716–724.

57. Spiropoulos K., Trakada G., Kalamboka D. et al. Can high resolution computed tomography predict lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease? Lung. – 2003. – Vol. 181, N 4. – P. 169–181.

58. Stadler A., Jakob P.M., Barth M. et al. T1 mapping of the entire lung in patients with emphysema and fibrosis: influence of respiratory phase and correlation with lung functional tests // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16, N 2. – Suppl. 1. – P. 170–171.

59. Sverzellati N., Chetta A., Calabro E. et al. Reliability of quantitative computed tomography to predict postoperative lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease having a lobectomy // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2005. – Vol. 29, N 6. – P. 819–824.

60. Tanaka R., Sanada S., Fujimura M. et al. Development of a pulmonary functional imaging using a dynamic flat-panel detector (FDP): primary results of clinical evaluation in pulmonary diseases // Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. – 2008. – Vol. 3. – Suppl. 1. – P. S5–S6.

61. Veldkamp W.J.H., Kroft L.J.M., Boot M.V. et al. Contrast-detail evaluation and dose assessment of eight digital chest radiography systems in clinical practice // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16, N 2. – P. 333–341.

62. Webb W. Richard. High-resolution CT of the lung. Webb W. Richard, Nestor L. Müller, David P. Naidich. – 3rd ed., 2000. – P. 286–315.

63. Webb W. Richard. Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology / W.R. Webb, C.B. Higgins. – 2005. – P. 543–545.

64. Zaporozhan J., Ley S., Weinheimer O. et al. Multi-detector CT of the chest: Influence of dose onto quantitative evaluation of severe emphysema: a simulation study // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2006. – Vol. 30, N 3. – P. 460–468.

Сведения об авторах

Горбунов Николай Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики НГМУ (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел.: 8 (383) 3460147; e-mail: n_gorbunov@ngs.ru)

Дергилев Александр Петрович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой лучевой диагностики НГМУ, профессор

Сидорова Лидия Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней лечебного факультета НГМУ, академик РАМН

Information about the authors

Gorbunov Nikolay Aleskeevich – candidate of medical sciences, docent of the department of radiological diagnostics of Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Krasnyi avenue, 52, 630091; tel.: 8 (383) 3460147; e-mail: n_gorbunov@ngs.ru)

Dergilev Aleksander Petrovich – doctor of medical sciences, MD, professor, head of the department of radiological diagnostics of Novosibirsk State Medical University

Sidorova Lidiya Dmirtievna – doctor of medical sciences, MD, professor of the department of internal diseases of Novosibirsk State Medical University, Academician of RAMS

Н.В. Протопопова¹, Л.И. Колесникова², А. Ю. Марьян³

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА ПЛОД И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ. ФЕТАЛЬНЫЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ФЕТАЛЬНЫЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ СПЕКТР НАРУШЕНИЙ

¹ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
Минздрава РФ, г. Иркутск

²ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, г. Иркутск

³ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Иркутск

В обзоре научной литературы описаны современные представления о проблеме тератогенного влияния алкоголя на плод и исход беременности. Уделено внимание вопросам распространенности, клиническим проявлениям фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений. Показано, что в России точных эпидемиологических данных о частоте встречаемости фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений не имеется. Отмечено, что употребление алкоголя женщинами может привести к неблагоприятному исходу беременности. Клинически это может проявляться задержкой развития плода, риском невынашивания и рождением маловесных детей. При обзоре отечественной и зарубежной литературы выявлено, что в России данная проблема мало изучена, актуальна. Поэтому изучение данной проблемы будет иметь важное теоретическое и практическое значение.

Ключевые слова: беременность, плод, алкоголь, фетальный алкогольный синдром

THE EFFECTS OF ALCOHOL ON THE FETUS, AND PREGNANCY OUTCOME. FETAL ALCOHOL SYNDROME AND FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDERS

N.V. Protopopova¹, L.I. Kolesnikova², A.Y. Marianian³

¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

²Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

³Irkutsk State Medical University, Irkutsk

In a review of the scientific literature describes the current understanding of the problem of the teratogenic effects of alcohol on the fetus, and pregnancy outcome. Attention is paid to the occurrence, clinical manifestations of fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders. It is shown that in Russia accurate epidemiological data on the incidence of fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders are not available. It is noted that the use of alcohol by women is associated with adverse pregnancy outcome. May manifest clinically delayed fetal development, risk of miscarriage and low birth weight. In reviewing the domestic and foreign literature revealed that in Russia the problem is insufficiently known, relevant. Therefore, the study of this problem will be of great theoretical and practical significance.

Key words: pregnancy, fetus, alcohol, fetal alcohol syndrome

Пренатальное потребление алкоголя и его воздействие на развивающийся плод являются серьезной проблемой здравоохранения во всем мире [2, 4, 11, 21, 22, 26].

Впервые воздействие алкоголя на плод было описано в научной литературе в середине XX века Р. Lemoine и соавт. (1968), которые обследовали 127 детей, родившихся в семьях алкоголиков и имевшие различные аномалии. Более детально данное явление было изучено К.Л. Jones и соавт. (1973), которые дали ему название «фетальный (плодный) алкогольный синдром» [2, 19].

Дальнейшие исследования показали, что употребление женщиной алкоголя во время беременности может приводить к ФАС и также вызывать менее выраженные дисморфические, когнитивные и поведенческие нарушения фетального алкогольного спектра (ФАЧН) [13].

В настоящее время предложен следующий понятийный терминологический аппарат: FAS (Fetal Alcohol Syndrome) – ФАС – Фетальный алкогольный синдром; FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorders) – ФАЧН – Фетальный алкогольный спектр нарушений;

FAE (Fetal Alcohol Effects) – Фетальные алкогольные эффекты [2].

ФАЧН включает ФАС, а также ARND (Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder) – Связанные с алкоголем нарушения нейроразвития; ARBD (Alcohol Related Birth Defects) – Связанные с алкоголем врожденные дефекты.

Необходимо отметить, что термин FAE (Fetal Alcohol Effects) – Фетальные алкогольные эффекты в настоящее время используется редко. Раньше он применялся для обозначения нарушений, не достигающих выраженности по критериям ФАС. В настоящее время в медицинской практике этот термин заменен терминами ФАЧН, ARND и ARBD.

Фетальный алкогольный синдром – это расстройство, возникающее вследствие употребления алкоголя матерью в пренатальный период и представляет собой сочетание невральных, экстраневральных аномалий, проявляющихся антенатальным и постнатальным поражением нервной системы, нарушением роста тела, которые встречаются у младенцев, родившихся от женщин, употребляющих алкоголь во время беременности. Эти психические и физические

дефекты проявляются при рождении ребенка и остаются у него на всю жизнь, не проходят с возрастом и является главной причиной нарушений умственного развития, которые можно предотвратить в 100 % случаев [4, 31, 32].

Фетальный алкогольный спектр нарушений (ФАСН) – термин, описывающий отдельные проявления или менее выраженные нарушения (не соответствующие всем критериям ФАС), возникающие вследствие внутриутробного воздействия алкоголя. ФАСН – это не клинический диагноз, а общий термин, описывающий диапазон нарушений у ребенка вследствие пренатального воздействия алкоголя [3].

По классификации МКБ-10 выделяют «P04.3: Поражения плода и новорожденного, обусловленные потреблением алкоголя матерью; Q86.0 Алкогольный синдром у плода (дизморфия)» [3].

Распространенности ФАС в среднем составляет 1–1,5 случаев на 1000 живых новорожденных, однако этот показатель широко варьирует в различных регионах [3]. Считается, что распространенность ФАС от 0,5 до 3 случаев на 1000 живорожденных. В некоторых группах в США, где распространены традиции употребления алкоголя, в семьях с низким социально-экономическим уровнем распространенности ФАС составляет от 3,0 до 5,6 случаев на 1000 живорожденных. Эти данные указывают на более высокую распространенность ФАС по сравнению со многими другими врожденными нарушениями, например с синдромом Дауна [3]. Самая низкая распространенность ФАС зарегистрирована в Японии и составляет 0,1 на 1000 живорожденных [17, 20, 42].

В России точных эпидемиологических данных о частоте ФАС и ФАСН нет. Имеются лишь отдельные сообщения о распространенности ФАС на локальном уровне. Так, при обследовании педиатрами 2352 детей в специальных сиротских приютах Москвы (83 % от числа детей, находящихся в этих учреждениях) было выявлено 186 (7,9 %) детей с ФАС. В специализированном неонатологическом стационаре в 2005 г. грудные дети с ФАС составили 3,5 % [33]. Исследования, проведенные в домах ребенка в Мурманске, показали, что 13 % детей имели ФАС и у 45 % детей отмечались нарушения фетального алкогольного спектра. Исследования на наличие ФАС среди новорожденных обсервационного отделения одного из родильных домов в России в 2005 г. показало, что на 1000 живорожденных ФАС составил 3,62 [13].

Клиническая картина ФАС характеризуется тремя группами симптомов: пренатальная и постнатальная дисморфия; черепно-лицевая дисморфия; повреждения мозга. ФАСН проявляется в виде отдельных менее выраженных изменений нервно-психического, физического развития и отклонения в поведении или врожденных дефектов сердца, а также других органов. К вторичным дефектам относятся все сложности, которые могут возникнуть в процессе развития ребенка под влиянием этих нарушений [3].

Диагностика ФАС основана на критериях, которые формализуются в различных диагностических системах, из них наиболее распространенными являются 3 системы – CDC (Centers for Disease Control and

Prevention, Department of Health and Human Services, 2004), 4-х-бальный код Университета штата Вашингтон (1999) и Канадская диагностическая система [1, 21, 26].

В соответствии с критериями CDC, диагностика ФАС проводится на основании [3]:

1. Документирования всех трех лицевых отклонений (сглаженный носогубный желобок, тонкая верхняя губа и короткие глазные щели).
2. Документирования дефицита роста и массы.
3. Документирования отклонений со стороны ЦНС.
4. Документирования употребления матерью алкоголя во время беременности.

Таким образом, главными клиническими проявлениями ФАС считают несоответствие роста и массы тела детей их возрасту в сочетании с неврологическими нарушениями, черепно-мозговыми аномалиями и другими дефектами развития [1, 5, 8, 10, 12, 15, 16, 22, 23].

Выявлена четкая корреляция между массой тела, длиной тела и окружностью головы новорожденных при рождении и воздействием алкоголя в первые 2 месяца беременности [23, 30, 43]. При этом пренатальная задержка больше касается длины тела, чем его массы [14]. Задержка роста начинается еще в период внутриутробной жизни и становится особенно выраженной в ближайшие месяцы и годы постнатального развития [7].

Наиболее типичными проявлениями черепно-лицевого дисморфизма являются короткие глазные щели, сглаженный носогубный желобок, тонкая верхняя губа, недоразвитие подбородка, удлинение и асимметрия лица, низкий лоб, низко посаженные уши, маленький седловидный нос, низкий уплощенный затылок, неправильный рост зубов. Часто наблюдается расщелина неба («волчья пасть») и верхней губы («заячья губа») [5, 6, 9, 12, 23, 37].

Употребление алкоголя женщинами приводит к неблагоприятному исходу беременности. Алкоголь проникает через гематоэнцефалический барьер и воздействует на плод, что приводит к внутриутробному страданию плода. Клинически это может проявляться синдромом задержки развития плода, повышенным риском невынашивания и рождением маловесных детей [3, 31, 32, 43].

При злоупотреблении алкоголем токсикозы беременных выявляются в 26 % случаев; самопроизвольные аборт – в 29,05 %, антенатальная гибель плодов – в 12 %, тяжелые и патологические роды – в 10,5 %, родовые травмы в 8 %, рождение недоношенных детей – в 34,5 %, детей с проявлениями асфиксии – в 12,5 %, ослабленных детей – в 19 % случаев [3]. По данным Т.Н. Балашовой, Г.Б. Дикке и др. (2012) при обследовании 65 больных алкоголизмом женщин, у которых было 381 беременности, из них у 189 (59,6 %) беременности закончились искусственными абортми, 38 (12 %) – самопроизвольными абортми и мертворождениями. Среди родившихся живых детей здоровых было 39,2 %; у 60,8 % – отмечались различные психоневрологические нарушения [3].

Отмечено, что не у каждой женщины, которая употребляет алкоголь во время беременности, родит-

ся ребенок с ФАС. В 1991 году С.Д. Coles сообщал, что половина детей у женщин, чрезмерно выпивающих во время беременности, рождаются здоровыми. Е.А. Abel (1995) отмечал, что у 4,3 % злоупотребляющих алкоголем женщин рождаются дети с ФАС. Поэтому важно определить факторы, влияющие на вероятность рождения ребенка с ФАС. Факторы риска включают материнский возраст [27, 36], социально-экономический статус [18], этническую принадлежность [18], генетические факторы [24, 35, 39, 40] и особенности материнского метаболизма этанола [11]. Среди других факторов риска [27, 37, 38] выделяют особенности употребления алкоголя: доза, характер, время и длительность употребления. Данные исследования показывают, что важно не общее количество алкоголя, который потребляется, а большое употребление за короткий период времени. Это приводит к высокой, пиковой концентрации этанола в крови и является значимым фактором риска для пренатального поражения плода.

В соответствии с принятыми стандартами здравоохранения, одна доза (drink) определена примерно, как: 45 мл водки или коньяка (1 рюмка) (40°), или 150 мл сухого вина (12°), или 100 мл крепленого вина (18°), или 250 мл джина с тоником (7°), или 350 мл пива (5°). В бутылке сухого вина (750 мл) – 5 доз алкоголя. В полулитровой бутылке водки – 11 доз [13].

Об отношении объема алкоголя, потребляемого женщиной во время беременности, и развития ФАС имеются следующие противоречивые свидетельства. При употреблении 2 и более унций чистого алкоголя ежедневно (более 54,6 г) ФАС развивается у 19 % детей; от 1 до 2 унций (27,3–54,6 г) – у 11 %; менее 1 унции (менее 27,3 г) – у 2 %. Р. Streissguth (1990) считает, что критическое количество этанола, необходимое для возникновения ФАС, составляет 30 г абсолютного алкоголя в сутки.

По другим данным, при ежедневном употреблении 20,0 мл этанола может возникнуть гипотрофия плода – один из главных признаков ФАС [7]. Некоторые исследователи выявили, что и более низкие дозы алкоголя могут привести к отрицательным результатам беременности, может увеличиваться риск самопроизвольного аборта в первом триместре беременности [25, 27, 28].

Связь времени употребления алкоголя со временем критических периодов развития головного мозга имеет немаловажное значение. Однако употребление алкоголя в течение всей беременности приводит к значительному риску повреждения головного мозга плода. Наиболее уязвимым головной мозг становится в определенных стадиях мозгового развития, большинство которых относится к ранним срокам беременности [29, 44]. Таким образом, наличие тех или иных структурных и функциональных расстройств зависит от критического периода развития плода, на который пришлось употребление алкоголя матерью [24, 25, 33, 34, 41, 45].

Учитывая, что нет минимального безопасного уровня потребления алкоголя во время беременности, рекомендуется воздержание от употребления алкоголя в течение всей беременности [38].

При обзоре отечественной и зарубежной литературы, выявлено, что в России проблема ФАС и ФАСН, а также влияние алкоголя на течение гестационного процесса мало изучена, в том числе и в Иркутской области. Установлено, что нет данных о частоте возникновения и распространенности ФАС и ФАСН.

Таким образом, можно сделать вывод, что проблема ФАС и ФАСН является актуальной и перспективной. Изучение данной проблемы будет иметь важное теоретическое и практическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О., Мастюкова Е.М. Современные проблемы алкогольной эмбрио- и фетопатии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1986. – Т. 86, № 10. – С. 1443–1449.
2. Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., Инсурина Г.Л. и др. Фетальный алкогольный синдром. – СПб., 2012. – С. 3–51.
3. Балашова Т.Н., Дикке Г.Б., Инсурина Г.Л. и др. Профилактика фетального алкогольного синдрома в работе акушера-гинеколога – М., 2012. – 36 с.
4. Балашова Т.Н., Собелл Л. Применение техник мотивационного интервью в работе с пациентами, имеющими алкогольные проблемы // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2007. – № 1. – С. 4–7.
5. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Повреждение мозга в генезе алкогольного синдрома плода // Вестник Акад. мед. наук СССР. – 1988. – № 3. – С. 59–64.
6. Добровольский Г.А. Причина уродства – алкоголь. – Саратов: Сарат. мед. ин-т, 1992. – 31 с.
7. Кирющенко А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
8. Кирющенков А.П. Алкогольный синдром плода // Акушерство и гинекология. – 1986. – № 12. – С. 5–7.
9. Круппская Т.С. Состояние липидов обмена у новорожденных, родившихся от матерей, употребляющих алкоголь: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 1992. – 22 с.
10. Кузнецов В.К., Лаврентьева Н.А., Колмыкова В.Н. Влияние алкоголя на потомство // Фельдшер и акушерка. – 1988. – № 10. – С. 43–46.
11. Малахова Ж.Л., Шилко В.И., Бубнов А.А. Фетальный алкогольный синдром у детей раннего возраста. – М., 2012. – 164 с.
12. Мастюкова Е.М. Вопросы патогенеза алкогольной эмбриофетопатии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1987. – Т. 87, № 10. – С. 1565–1567.
13. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В. Фетальный алкогольный синдром: Методические рекомендации. – СПб., 2006. – 24 с.
14. Пашенков С.З. Об алкогольных эмбриопатиях // Педиатрия. – 1980. – № 12. – С. 47.
15. Положенкова Л.А., Шехтман М.А. Алкоголь и потомство // Советская медицина. – 1987. – № 12. – С. 51–54.
16. Шабалов Н.П. Неонатология. – СПб., 1997. – Т. 1. – 496 с.

17. Aase J.M. Clinical recognition of FAS // *Alcohol. Health. Res. World.* – 1994. – Vol. 18, N 1. – P. 5–9.
18. Abel E.L., Hannigan J.H. Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences // *Neurotoxicol. Teratol.* – 1995. – Vol. 17, N 4. – P. 448–462.
19. Balashova T.N. Prevent FAS Research Group Developing Educational Materials for Prevention of FASD in Russia, CDC Grantees. meeting, august 14-15, 2008, Atlanta.
20. Coles C.D. Fetal Alcohol Exposure and Attention: Moving Beyond ADHD // *Alcohol. Res. Health.* – 2001. – Vol. 25, N 3. – P. 199–203.
21. Cook R.T., Keiner J.A., Yen A. Ethanol causes accelerated G1 arrest in differentiating HL-60 cells // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1990. – Vol. 14. – P. 695–703.
22. Crain L.S., Fitzmaurice N. Nail dysplasia and fetal alcohol syndrome // *Mer. J. Dis. Child.* – 1983. – Vol. 137, N 11. – P. 1069–1072.
23. Day N.L., Jasperse D., Richardson G. Prenatal exposure to alcohol: Effect on infant growth and morphologic characteristics // *Pediatrics.* – 1989. – Vol. 84, N 3. – P. 536–541.
24. Goodlett Ch.R., Horn K.H., Zhou F.C. Alcohol Teratogenesis: Mechanisms of Damage and Strategies for Intervention // *Exp. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 230, N 6. – P. 394–406.
25. Ikonomidou C., Bittigau P., Ishimaru M.J. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome // *Science.* – 2000. – Vol. 287. – P. 1056–1060.
26. Jacobson J.L., Jacobson S.E. Prenatal alcohol exposure and neurobehavioral development // *Alcohol. Health. Res. World.* – 1994. – Vol. 18. – P. 30–36.
27. Jacobson J.L., Jacobson S.W., Sokol R.J. Increased vulnerability to alcohol-related birth defects in the offspring of mothers over 30 // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1996. – Vol. 20, N 2. – P. 359–363.
28. Jacobson J.L., Jacobson S.W., Sokol R.J., Ager J.W. Relation of maternal age and pattern of pregnancy drinking to functionally significant cognitive deficit in infancy // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol. 22. – P. 345–351.
29. Kotch L.E., Sulik K.K. Patterns of ethanol-induced cell death in the developing nervous system of mice: neural fold states through the time of anterior neural tube closure // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 1992. – Vol. 10. – P. 273–279.
30. Loser H., Gravinghoff K., Rustemeyer P. Schwachformen der Alkoholembryopathie nach exzessivem Alkoholgenuß // *Mschr. Kinderheilk.* – 1989. – Bd. 137, N 12. – P. 764–769.
31. Maier S.E., West J.R. Drinking patterns and Alcohol-Related birth defects // *Alcohol. Res. Health.* – 2001. – Vol. 25, N 3. – P. 168–174.
32. Maier S.E., West J.R. Regional differences in cell loss associated with binge-like alcohol exposure during the first two trimesters equivalent in the rat // *Alcohol.* – 2001. – Vol. 23. – P. 49–57.
33. Menella J.A. Infant's suckling response to the flavor of alcohol in mother's milk // *Alcohol Clin Exp Res.* – 1997. – Vol. 21. – P. 581–585.
34. Miller M.W. Limited ethanol exposure selectively alters the proliferation of precursor cells in the cerebral cortex // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1996. – Vol. 20. – P. 139–143.
35. Roebuck T.M., Mattson S.N., Riley E.P. Behavior and psychosocial profiles of alcohol-exposed children // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1999. – Vol. 23 (6) – P. 1070–1076.
36. Sokol R.J., Martier S.S., Ager J.W. The T-ACE questions: Practical prenatal detection of risk-drinking // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 160. – P. 863–871.
37. Spohr H.L., Steinhausen H.C. Der Verlauf der Alkoholembryopathie // *Mschr. Kinderheilk.* – 1984. – Vol. 132, N 11. – P. 844–849.
38. Stratton K., Howe C., Battaglia F. Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment. – Washington, DC: National Academy Press, 1996. – P. 63–81.
39. Streissguth A.P., Dehaene P. Fetal alcohol syndrome in twins of alcoholic mothers: Concordance of diagnosis and IQ // *Am. J. Med. Genet.* – 1993. – Vol. 47, N 6. – P. 857–861.
40. Su B., Debelak K.A., Tessmer L.L. et al. Genetic influences on craniofacial outcome in an avian model of prenatal alcohol exposure // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2001. – Vol. 25. – P. 60–69.
41. Sutherland R.J., McDonald R.J., Savage D.D. Prenatal exposure to moderate levels of ethanol can have long-lasting effects on hippocampal synaptic plasticity in adult offspring // *Hippocampus.* – 1997. – Vol. 7. – P. 232–238.
42. Tanaka H. Fetal alcohol syndrome // A Japanese perspective. *Annals of Medicine.* – 1998. – Vol. 30. – P. 21–26.
43. Van Dyke C., Mackay L., Ziaylek E.N. Management of severe feeding dysfunction in children with fetal alcohol syndrome // *Clin. Pediatr.* – 1982. – Vol. 21, N 6. – P. 336.
44. West J.R. Fetal alcohol-induced brain damage and the problem of determining temporal vulnerability: a review // *Alcohol Drug Res.* – 1987. – Vol. 7. – P. 423–441.
45. West J.R., Pierce D.R. Perinatal alcohol exposure and neuronal damage // *Alcohol and Brain Development / J.R. West, ed.* – New York: Oxford University Press, 1986. – P. 121–157.

REFERENCES

1. Badaljan L.O., Mastjukova E.M. Modern problems of alcohol embryo- and fetopathy // *Zhurn. nevrol. i psihiatr. im. S.S. Korsakova.* – 1986. – T. 86, № 10. – S. 1443–1449.
2. Balashova T.N., Volkova E.N., Insurina G.L. i dr. Fetal alcohol syndrome. – SPb., 2012. – S. 3–51.
3. Balashova T.N., Dikke G.B., Insurina G.L. i dr. Prophylaxis of fetal alcohol syndrome in the work of obstetrician-gynecologist. – M., 2012. – 36 s.
4. Balashova T.N., Sobell L. Use of techniques of motivation interview in the work with patients with alcohol problems // *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behtereva.* – 2007. – № 1. – S. 4–7.
5. Garmasheva N.L., Konstantinova N.N. Brain injury in the genesis of fetal alcohol syndrome // *Vestnik Akad. med. nauk SSSR.* – 1988. – № 3. – S. 59–64.
6. Dobrovol'skij G.A. The cause of deformity – alcohol. – Saratov: Sarat. med. in-t, 1992. – 31 s.
7. Kirjushhenko A.P., Tarahovskij M.L. Influence of medications, alcohol and nicotine on fetus. – M.: Medicina, 1990. – 272 s.

8. Kirjushhenkov A.P. Fetal alcohol syndrome // *Akusherstvo i ginekologija*. – 1986. – № 12. – S. 5–7.
9. Krupskaja T.S. State of lipid exchange in new-born from mothers who used alcohol: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Stavropol', 1992. – 22 s.
10. Kuznecov V.K., Lavrent'eva N.A., Kolmykova V.N. Influence of alcohol on the posterity // *Fel'dsher i akusherka*. – 1988. – № 10. – S. 43–46.
11. Malahova Zh.L., Shilko V.I., Bubnov A.A. Fetal alcohol syndrome in children of early age. – M., 2012. – 164 s.
12. Mastjukova E.M. Problems of pathogenesis of alcohol embryofetopathy // *Zhurn. nevrol. i psihiatr. im. S.S. Korsakova*. – 1987. – T. 87. № 10. – S. 1565–1567.
13. Pal'chik A.B., Fedorova L.A., Legon'kova S.V. Fetal alcohol syndrom: Guideline. – SPb., 2006. – 24 s.
14. Pashenkov S.Z. About alcohol alkogol'nyh embryofetopathies // *Pediatrica*. – 1980. – № 12. – S. 47.
15. Polozhenkova L.A., Shehtman M.A. Alcohol and posterity // *Sovetskaja medicina*. – 1987. – № 12. – S. 51–54.
16. Shabalov N.P. Neotatology. – SPb., 1997. – T. 1. – 496 s.
17. Aase J.M. Clinical recognition of FAS // *Alcohol. Health. Res. World*. – 1994. – Vol. 18, N 1. – P. 5–9.
18. Abel E.L., Hannigan J.H. Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences // *Neurotoxicol. Teratol*. – 1995. – Vol. 17, N 4. – P. 448–462.
19. Balashova T.N. Prevent FAS Research Group Developing Educational Materials for Prevention of FASD in Russia, CDC Grantees. meeting, august 14-15, 2008, Atlanta.
20. Coles C.D. Fetal Alcohol Exposure and Attention: Moving Beyond ADHD // *Alcohol. Res. Health*. – 2001. – Vol. 25, N 3. – P. 199–203.
21. Cook R.T., Keiner J.A., Yen A. Ethanol causes accelerated G1 arrest in differentiating HL-60 cells // *Alcohol. Clin. Exp. Res*. – 1990. – Vol. 14. – P. 695–703.
22. Crain L.S., Fitzmaurice N. Nail dysplasia and fetal alcohol syndrome // *Mer. J. Dis. Child*. – 1983. – Vol. 137, N 11. – P. 1069–1072.
23. Day N.L., Jasperse D., Richardson G. Prenatal exposure to alcohol: Effect on infant growth and morphologic characteristics // *Pediatrics*. – 1989. – Vol. 84, N 3. – P. 536–541.
24. Goodlett Ch.R., Horn K.H., Zhou F.C. Alcohol Teratogenesis: Mechanisms of Damage and Strategies for Intervention // *Exp. Biol. Med*. – 2005. – Vol. 230, N 6. – P. 394–406.
25. Ikonomidou C., Bittigau P., Ishimaru M.J. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome // *Science*. – 2000. – Vol. 287. – P. 1056–1060.
26. Jacobson J.L., Jacobson S.E. Prenatal alcohol exposure and neurobehavioral development // *Alcohol. Health. Res. World*. – 1994. – Vol. 18. – P. 30–36.
27. Jacobson J.L., Jacobson S.W., Sokol R.J. Increased vulnerability to alcohol-related birth defects in the offspring of mothers over 30 // *Alcohol. Clin. Exp. Res*. – 1996. – Vol. 20, N 2. – P. 359–363.
28. Jacobson J.L., Jacobson S.W., Sokol R.J., Ager J.W. Relation of maternal age and pattern of pregnancy drinking to functionally significant cognitive deficit in infancy // *Alcohol. Clin. Exp. Res*. – 1998. – Vol. 22. – P. 345–351.
29. Kotch L.E., Sulik K.K. Patterns of ethanol-induced cell death in the developing nervous system of mice: neural fold states through the time of anterior neural tube closure // *Int. J. Dev. Neurosci*. – 1992. – Vol. 10. – P. 273–279.
30. Loser H., Gravinghoff K., Rustemeyer P. Schwachforment der Alkoholembryopathie nach exzessivem Alkoholgemus // *Msch. Kinderheilk*. – 1989. – Bd. 137, N 12. – P. 764–769.
31. Maier S.E., West J.R. Drinking patterns and Alcohol-Related birth defects // *Alcohol. Res. Health*. – 2001. – Vol. 25, N 3. – P. 168–174.
32. Maier S.E., West J.R. Regional differences in cell loss associated with binge-like alcohol exposure during the first two trimesters equivalent in the rat // *Alcohol*. – 2001. – Vol. 23. – P. 49–57.
33. Menella J.A. Infant's suckling response to the flavor of alcohol in mother's milk // *Alcohol Clin Exp Res*. – 1997. – Vol. 21. – P. 581–585.
34. Miller M.W. Limited ethanol exposure selectively alters the proliferation of precursor cells in the cerebral cortex // *Alcohol. Clin. Exp. Res*. – 1996. – Vol. 20. – P. 139–143.
35. Roebuk T.M., Mattson S.N., Riley E.P. Behavior and psychosocial profiles of alcohol-exposed children // *Alcohol. Clin. Exp. Res*. – 1999. – Vol. 23 (6) – P. 1070–1076.
36. Sokol R.J., Martier S.S., Ager J.W. The T-ACE questions: Practical prenatal detection of risk-drinking // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 1989. – Vol. 160. – P. 863–871.
37. Spohr H.L., Steinhausen H.C. Der Verlauf der Alkoholembryopathie // *Msch. Kinderheilk*. – 1984. – Vol. 132, N 11. – P. 844–849.
38. Stratton K., Howe C., Battaglia F. Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment. – Washington, DC: National Academy Press, 1996. – P. 63–81.
39. Streissguth A.P., Dehaene P. Fetal alcohol syndrome in twins of alcoholic mothers: Concordance of diagnosis and IQ // *Am. J. Med. Genet*. – 1993. – Vol. 47, N 6. – P. 857–861.
40. Su B., Debelak K.A., Tessmer L.L. et al. Genetic influences on craniofacial outcome in an avian model of prenatal alcohol exposure // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2001. – Vol. 25. – P. 60–69.
41. Sutherland R.J., McDonald R.J., Savage D.D. Prenatal exposure to moderate levels of ethanol can have long-lasting effects on hippocampal synaptic plasticity in adult offspring // *Hippocampus*. – 1997. – Vol. 7. – P. 232–238.
42. Tanaka H. Fetal alcohol syndrome // *A Japanese perspective. Annals of Medicine*. – 1998. – Vol. 30. – P. 21–26.
43. Van Dyke C., Mackay L., Ziaylek E.N. Management of severe feeding dysfunction in children with fetal alcohol syndrome // *Clin. Pediatr*. – 1982. – Vol. 21, N 6. – P. 336.
44. West J.R. Fetal alcohol-induced brain damage and the problem of determining temporal vulnerability: a review // *Alcohol Drug Res*. – 1987. – Vol. 7. – P. 423–441.
45. West J.R., Pierce D.R. Perinatal alcohol exposure and neuronal damage // *Alcohol and Brain Development / J.R. West, ed*. – New York: Oxford University Press, 1986. – P. 121–157.

Сведения об авторах:

Протопопова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, руководитель лаборатории (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, e-mail: ebdru@mail.ru)

Колесникова Любовь Ильинична – член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Марьян Анаит Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: anait_24@mail.ru)

Information about the authors

Protopopova Natalia Vladimirovna – Ph.D., Professor, Head of Department, Head of Laboratory, e-mail: ebdru@mail.ru, 664079, Irkutsk, md. Yubileyni, 100, Russia

Kolesnikova Lubov Ilinichna – corresponding member of RAMS, MD, PhD, Director, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, 664003, Irkutsk, Timirjazeva St., 16, Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, SB RAMS, Irkutsk, Russia;

Maryanyan Anait Yurievna – MD, PhD, e-mail: anait_24@mail.ru, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya St., 1, Russia

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В «БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН»

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакционной коллегии «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН», в дальнейшем именуемой «Редколлегия», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор». Правила утверждены решением Президиума ВСНЦ СО РАМН № 6 от 29 ноября 2011 г.

Редколлегия «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

«Бюллетень ВСНЦ СО РАМН» публикует статьи по проблемам медико-биологической науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2-х экземплярах, напечатана на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 12 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое – 30 мм, правое – 10 мм, верхнее и нижнее – каждое не менее 20 мм. В электронном виде статья представляется на CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: scrrs.irk@gmail.com в форматах doc, docx или rtf.

Образец оформления рукописи статьи см. на сайтах: http://www.scrrs.ru/byulleten_vsnts_so_ramn, http://www.vsnrc.ru/bulleten_pravila.htm.

Таблиц должно быть не более 3–4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным.

Иллюстрации выполняют в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.tif, *.jpg с разрешением не менее 300 × 300 dpi. Если необходима печать в цветном формате, это указывается в ходатайстве.

Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 16,5 см) или во весь лист (16,5×22 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

Графики и диаграммы следует представлять отдельными файлами в программах, в которых они были построены (Excel, Statistica, StatGraph и т.д.).

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись руководителя учреждения, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. К статье прилагаются сведения обо всех авторах (фамилия, имя, отчество, ученое звание, ученая степень, название учреждения, должность, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты).

Первая страница включает: УДК, инициалы и фамилии авторов, название статьи, полное название учреждения, а также резюме.

Резюме должно отражать цель, методы, результаты исследования. Объем резюме – не менее 400–500 знаков с пробелами. В резюме обязательно указываются важнейшие числовые данные, отражающие главные достижения работы, а также приводятся статистические критерии, доказывающие их значимость. Резюме завершают «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Далее следует перевод на английский язык предыдущей информации.

Далее следует перевод на английский язык предыдущей информации.

Обычно объём оригинальных статей – 8 страниц, научного обзора литературы – 12–15 страниц, кратких сообщений – 1,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение – в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; материалы и методы – приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В обсуждении выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Все аббревиатуры расшифровываются при первом упоминании в тексте.

Библиография

Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем – иностранных), печатается на отдельном листе (ЛИТЕРАТУРА). В тексте статьи библиографические ссылки

обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы, При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Далее следует список литературы на английском языке (REFERENCES): на английский язык переводится только название источника, все остальные данные транслитерируются в соответствии с правилами транслитерации.

Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах – 50 источников.

Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Правила рецензирования рукописей

Все поступившие работы рецензируются специалистами в области, соответствующей профилю поступившей статьи. При необходимости осуществляется научное рецензирование с участием нескольких специалистов. По результатам рецензирования авторам направляются отзывы рецензентов и просьба внести в работы исправления. После исправления работы рецензируются повторно, при несогласии автора с мнением рецензента – направляются на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы. Рецензии в обязательном порядке предоставляются авторам рукописей и по запросам экспертных советов в ВАК.

Авторские права и ответственность

Редколлегия не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редколлегию, поручает Редколлегии обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Редколлегия при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Автор, направляя рукопись в Редколлегию, соглашается с тем, что Редколлегия переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на переработку, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор передает Редколлегии без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редколлегия вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редколлегии материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редколлегии Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии.

Редколлегия не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских, целях. Права на рукопись считаются переданными Автором Редколлегии с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редколлегии, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Правила публикации

Публикация статьи платная и составляет в 2014 году **2300 рублей** (до 8 страниц включительно), свыше – производится доплата **150 рублей за каждую страницу**. Бесплатная публикация статьи предоставляется аспирантам, если аспирант является единственным автором научной статьи.

В обязательном порядке при направлении статьи в редакцию журнала просим Вас подписывать у каждого автора договор на передачу исключительных прав на произведение в соответствии с Частью 4 Гражданского кодекса РФ. Без подписания этого документа статьи не рассматриваются и к публикации не принимаются.

Договор автора с издательством (заполняется и подписывается всеми авторами и отправляется письмом, даты в договоре и акте указываются с интервалом в 10 дней).