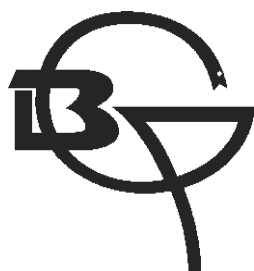


РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

БЮЛЛЕТЕНЬ
ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА



№ 2 (96)

2014

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)

Сорокинов 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.б.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».

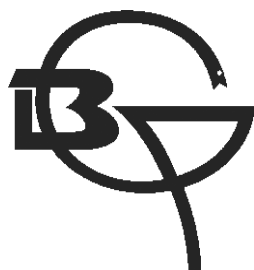
Подписной индекс 24347.

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



N 2 (96)

2014

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 biological 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' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Клиническая медицина

- Артемяева И.А., Аксенова Г.И., Васильев И.Б., Зюбр Т.П., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Результаты лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита гелем, содержащим нуль-валентное серебро 9
- Вантеева О.А., Курашова Н.А., Дашиев Б.Г. Липопероксидация у мужчин с бесплодием 12
- Вяткина И.С., Сутурина Л.В., Лазарева Л.М., Гребенкина Л.А., Даренская М.А. Частота и методы коррекции недостаточности магния у женщин молодого репродуктивного возраста при использовании комбинированных оральных контрацептивов 16
- Жданова Л.В., Долгих В.В., Патрушев Л.И., Бимбаев А.Б.-Ж. Катамнез детей с отягощенной наследственностью по тромбозам 20
- Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кутепова О.Л., Мироненко А.Г. Влияние процессов перекисного окисления липидов на кислородтранспортные свойства гемоглобина в эритроцитах периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией 24
- Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Распространенность полиморфизма ALA16VAL гена SOD2 в выборках монголоидов и европеоидов, проживающих на территории Восточной Сибири 29
- Колесникова Л.И., Долгих В.В., Беляева Е.В., Астахова Т.А., Альбот В.В. Полиморфизм гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II у детей с симптоматической артериальной гипертензией 32
- Леонова С.Н. Изменение показателей минеральной плотности костной ткани при хроническом травматическом остеомиелите 36
- Павлов В.В., Кичкина М.М. Травматические повреждения органа слуха у шахтёров после взрыва метано-воздушной смеси в подземных выработках 40
- Павлов В.В., Лопатин Д.Г. Оптимизация методов хирургического лечения хронического ларингита, предраковых заболеваний гортани 45
- Сердюк Л.В., Попкова С.М., Ракова Е.Б., Немченко У.М., Савелькаева М.В., Лещук С.И., Кичигина Е.Л., Юринова Г.А. О способе диагностики и коррекции дисбиоза на основании комплексного иммуномикробиологического анализа 49
- Шпрах В.В., Сурикова Ж.В., Брегель Л.В. Синдромы нарколепсии и менингоэнцефалита в ранней стадии болезни Кавасаки (клинические случаи) 54

Clinical medicine

- Artemieva I.A., Aksenova G.I., Vasiliev I.B., Zyubr T.P., Babkin V.A., Ostroukhova L.A. The results of treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis by gel containing zero-valent silver
- Vanteeva O.A., Kurashova N.A., Dashiev B.G. Lipid peroxidation in men with infertility
- Vyatkina I.S., Suturina L.V., Lazareva L.M., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A. Frequency and methods of correction of magnesium deficiency in young women of reproductive age at taking combined oral contraceptive pills
- Zhdanova L.V., Dolgikh V.V., Patrushev L.I., Bimbaev A.B.-Zh. Catamnesis of children with compromised hereditary background of thrombosis
- Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Kuteпова O.L., Mironenko A.G. Influence of lipid peroxidation processes on oxygen-transport properties of hemoglobin in erythrocytes of peripheral blood of pregnant women with cytomegalovirus infection
- Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A. Frequency of polymorphism of ALA16VAL gene SOD2 in samples of Mongoloid and Caucasoid population, living in Eastern Siberia
- Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Belyaeva E.V., Astakhova T.A., Albot V.V. Polymorphism of angiotensin II alfa-gene of the 1st type in children with secondary hypertension
- Leonova S.N. Change of indices of mineral density of bone tissue at chronic traumatic osteomyelitis
- Pavlov V.V., Kichkina M.M. Traumatic injuries of the organ of hearing in miners after explosion of methane-air mixture in underground openings
- Pavlov V.V., Lopatin D.G. Optimization of methods of surgical treatment of chronic laryngitis, larynx premalignant conditions
- Serdyuk L.V., Popkova S.M., Rakova E.B., Nemchenko U.M., Savelkaeva M.V., Leshchuk S.I., Kichigina E.L., Yuri-nova G.V. Concerning the way of diagnostics and correction of dysbiosis based on complex immuno-microbiological analysis
- Shprakh V.V., Surikova Zh.V., Bregel L.V. Syndromes of narcolepsy and meningoencephalitis in the early stage of Kawasaki disease (clinical cases)

**Экспериментальные исследования
в биологии и медицине**

- Бухарова Е.В., Попкова С.М., Ракова Е.Б., Джиоев Ю.П., Иванова Е.И., Шабанова Н.М., Немченко У.М. Детекция некоторых генетических маркеров факторов патогенности в аутоштаммах *Klebsiella* Spp. у детей первого года жизни 58
- Жданова С.Н., Огарков О.Б., Молонов А.Д., Бадлеева М.В., Унтанова Л.С., Савилов Е.Д., Баранова Ю.А., Тейхриб Л.В., Корнилова П.В. Сравнительное изучение генотипов *M. tuberculosis* из приграничных районов Монголии и Республики Бурятия 63
- Натяганова Л.В., Долгих В.В., Осипова Е.В., Колесникова Л.Р. Использование многофакторного дискриминантного анализа для прогноза возникновения артериальной гипертензии у подростков 67

**Experimental researches
in biology and medicine**

- Bukharova E.V., Popkova S.M., Rakova E.B., Dzhioev Yu.P., Ivanova E.I., Shabanova N.M., Nemchenko U.M. Detection of certain genetic markers of the pathogenic factors in autostrains *Klebsiella* Spp. in infants
- Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Molonov A.D., Badleeva M.V., Untanova L.S., Savilov E.D., Baranova U.A., Teykhrib L.V., Kornilova P.V. Comparative study of *M. tuberculosis* genotypes from border districts of Mongolia and Buryatia
- Natyaganova L.V., Dolgikh V.V., Osipova E.V., Kolesnikova L.I. Use of multivariate discriminative analysis for the prediction of risk of arterial hypertension in adolescents

Организация здравоохранения

- Туник Т.В., Арбатская Е.В., Ляпунов А.В., Хасна-тинов М.А., Петрова И.В., Манзарова Э.Л., Яшина Л.Н., Данчинова Г.А. О хантавирусах у людей и мелких млекопитающих в Прибайкалье 71

Organization of public health service

- Tunik T.V., Arbatskaya E.V., Lyapunov A.V., Khasnatinov M.A., Petrova I.V., Manzarova E.L., Yashina L.N., Danchinova G.A. To hantavirus infection in people and small mammals in Baikal area

Профилактическая медицина

- Ниязбеков Н.Ш., Абделиев З.Ж., Сагиев З.А., Матжанова А.М., Абдразакова А., Айсаяутов Б., Балибаев М., Токсанбаева Н., Ибраева Ш., Ермаханов А., Бурамбаева М., Жадырасын С., Аймаханов Б.К., Куптлеуова Л.Б., Акмамбетова К.У. Регрессионный анализ и ГИС-методы при оценке эпизоотической активности природных очагов чумы Казахстана 77

Preventive medicine

- Niyazbekov N., Abdeliyev Z., Sagiyev Z., Matzhanova A., Abdrazakova A., Aysauytov B., Balibayev M., Toksanbayeva N., Ibrayeva Sh., Yermakhanov A., Burambayeva M., Zhadyrassyn S., Aimakhanov B., Kuptleuova L., Akmambetova K. Regression analysis and GIS methods for assessment of the plague epizootic activity of Kazakh natural plague foci

Научные обзоры

- Арсентьева Н.И., Черникова О.М. Результаты и перспективы сотрудничества Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН и Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН 83
- Бердина О.Н. Медицина сна и эссенциальная артериальная гипертензия у подростков 90
- Даренская М.А. Особенности метаболических реакций у коренного и пришлого населения Севера и Сибири 97
- Курашова Н.А. Оценка репродуктивного потенциала мужского населения 104
- Марьянян А.Ю. Роль краткосрочного вмешательства в профилактике фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений 110
- Размахнин Е.В., Лобанов С.Л., Коновалова О.Г. Литолитическая терапия при лечении холелитиаза (обзор литературы) 116
- Семёнова Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы) 120

Scientific reviews

- Arsentyeva N.I., Chernikova O.M. Results and prospects of collaboration of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS and A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS
- Berdina O.N. Sleep medicine and essential hypertension in adolescents
- Darenskaya M.A. Peculiarities of metabolic reactions in indigenous and migrant populations of the North and Siberia
- Kurashova N.A. Assessment of reproductive potential of men
- Maryanyan A.Yu. Role of short-term intervention in the prevention of fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders
- Razmakhnin E.V., Lobanov S.L., Konovalova O.G. Litholytic therapy at the treatment of cholelithiasis (review of literature)
- Semyonova N.V. Oxidative stress and menopause (review of literature)

Харламова Р.Н., Арсентьева Н.И., Апарцин К.А. Изобретательская деятельность Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (сообщение 2) 126

Kharlamova R.N., Arsentyeva N.I., Apartsin K.A. Inventive work of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (report 2)

Краткие сообщения

Brief reports

Федотова М.В., Бывальцева С.Ю. Лечение эрозивно-крапчатой формы флюороза препаратами R.O.C.S. 134

Fedotova M.V., Byvaltseva S.Yu. Treatment of erosive-speckled form of fluorosis with R.O.C.S. preparations

Правила оформления статей в «Бюллетень ВСНЦ СО РАМН» 137

Rules of publication of articles in «Bulletin ESSC SB RAMS»

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.31-002:[615.281:615.454.1]

И.А. Артемьева ¹, Г.И. Аксенова ¹, И.Б. Васильев ¹, Т.П. Зюбр ², В.А. Бабкин ³, Л.А. Остроухова ³

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА ГЕЛЕМ, СОДЕРЖАЩИМ НУЛЬ-ВАЛЕНТНОЕ СЕРЕБРО

¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)² ООО «Травы Байкала» (Иркутск)³ ФГБУН Иркутский институт химии им А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)

В работе представлены результаты лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита гелем на основе метилцеллюлозы с включенным в него биокомпозитом арабиногалактана, содержащим нуль-валентное серебро в нановалентном состоянии. Гель наносили 3–6 раз в день при одновременном назначении диквертина по 0,06 г 3 раза в день и фибролара С по 0,3 г 3 раза в день. Предлагаемый способ лечения позволяет повысить эффективность лечения за счет увеличения ремиссии и сокращения сроков лечения.

Ключевые слова: афтозный стоматит, биокомпозит арабиногалактана, нуль-валентное серебро, диквертин, фибролар С

THE RESULTS OF TREATMENT OF CHRONIC RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS BY GEL CONTAINING ZERO-VALENT SILVER

I.A. Artemieva ¹, G.I. Aksenova ¹, I.B. Vasiliev ¹, T.P. Zyubr ², V.A. Babkin ³, L.A. Ostroukhova ³¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk² Baikal Herbs LLC, Irkutsk³ Irkutsk A.E. Favorsky Institute of Chemistry SB RAS, Irkutsk

The article presents the results of complex treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis by methylcellulose-based gel with arabinogalactan biocomposite containing zero-valent silver in nano-valent condition. The gel was applied 3–6 times a day at the prescription of Diquertin 0,06 g 3 times a day and Fibrolar 0,3 g 3 times a day. The proposed method of treatment allows to improve the effectiveness of treatment by increasing remission and reducing treatment terms.

Key words: aphthous stomatitis, arabinogalactan biocomposite, zero-valent silver, Diquertin, Fibrolar C

В связи с развитием явления антибиотикорезистентности микробов вновь наблюдается усиление интереса к препаратам серебра. Наиболее эффективными являются препараты ультрадисперсного серебра. Высокая наноразмерность частиц увеличивает бактерицидную способность препаратов серебра. Серебросодержащие нанокомпозиты обладают высокой антимикробной активностью в отношении грамотрицательных энтеробактерий, являющихся причиной, в том числе, афтозного стоматита.

Цель работы: изучить эффективность комплексного лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита гелем метилцеллюлозы с включенным в него биокомпозитом арабиногалактана, содержащим нуль-валентное серебро в нановалентном состоянии при одновременном назначении диквертина и фибролара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились с использованием геля метилцеллюлозы с включенным в него биокомпозитом арабиногалактана, содержащим нуль-валентное серебро в нановалентном состоянии и диквертина, фибролара С как иммуномодуляторов.

Изучалась эффективность лечения афтозного стоматита аппликациями гелем метилцеллюлозы с включенным в него биокомпозитом арабиногалактана, содержащим нуль-валентное серебро в наноразмерном состоянии с одновременным назначением внутрь диквертина и фибролара С в терапевтических дозах, в сравнении с контрольной группой больных, получающих традиционное лечение.

Препараты на основе наночастиц серебра, помещенных в мембранотранспортную биополимерную матрицу арабиногалактана, имеют преимущества перед существующими антисептиками, антибиотиками и противовирусными препаратами [1]. При одинаковой антимикробной эффективности токсичность серебросодержащего нанобиокомпозита ниже любого из используемых антисептиков и антибиотиков. Нанесение предлагаемого лечебного состава в виде аппликаций на пораженную слизистую с одновременным назначением фибролара и диквертина, повышающих иммунный статус организма, препятствует возникновению сопутствующих заболеваний и снижению сроков заболевания, позволяет быстро снять воспалительную реакцию, облегчить болевой синдром. Фибролар – это при-

родный полисахарид арабиногалактана, получаемый из древесины лиственницы сибирской. Он обладает способностью в 2 раза увеличивать эффективность образования макрофагов и проявляет значительную иммуностимулирующую активность, обладает гепатопротекторными свойствами, является источником растворимой клетчатки и увеличивает рост бифидо- и лактобактерий, снижая количество болезнетворных. Диквертин – антиоксидантный и капилляропротекторный биофлавоноидный препарат, получаемый из древесины лиственницы сибирской или даурской, способствующий восстановлению резистентности капилляров, обладает противовоспалительным, противоотечным действием, положительно влияет на функциональное состояние печени, уменьшая признаки интоксикации [3].

Лечение осуществляли следующим образом: после сбора данных, анамнеза и осмотра полости рта назначали нанесение лечебного состава в виде аппликаций на пораженные слизистые оболочки полости рта 3–6 раз в день. Состав удерживается на слизистой в течение 30–50 минут и не вымывается слюной. Одновременно назначали внутрь диквертин по 0,06 г 3 раза в день и фибролар С по 0,3 г 3 раза в день. Продолжительность лечения зависела от серьезности заболевания и подверженности пациента афтам и составляла от 5 до 7 дней [2].

Состав получали в асептических условиях. На первом этапе получали гель метилцеллюлозы марки А15СРН, гомогенизировали на мешалке МИ-02 со скоростью вращения 500 об./мин, фильтровали через воронку со стеклянным фильтром (120–150 мкм) под вакуумом в стерильный флакон, укупоривали пробкой и алюминиевым колпачком «под обкатку» и стерилизовали в автоклаве паром под давлением (1,1 кгс/см²) при температуре 121 °С в течение 8 мин. На втором этапе в гель вносили биокомпозит арабиногалактана с наноструктурированным нуль-валентным серебром и гомогенизировали до однородности. Приготовленное средство по экспериментальным данным имело срок годности 30 суток при хранении в прохладном месте (в холодильнике).

В клинике под наблюдением находилось 52 больных, у которых отмечалось наличие афт на слизистой оболочке губ, кончике и боковых поверхностях языка, переходных складках в виде резко отграниченного, диаметром до 1 см, круглой или овальной формы эрозированного элемента, покрытого плотно сидящим серовато-белым налетом. Афты были окружены тонким гиперемизированным ободком, резко болезненны при дотрагивании, мягкие на ощупь. Все больные находились на диспансерном наблюдении в течение 2 лет.

Из анамнеза выявлено, что у всех обследованных больных имеются заболевания желудочно-кишечного тракта, а именно: хронический гастрит (38 обследованных), язвенная болезнь желудка (9 больных) и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (5 больных). У 9 больных язвенной болезнью желудка и 2 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки выявлена *Helicobacter pylori*. Данной группе

больных проведено специфическое лечение у гастроэнтеролога.

После проведенного иммунологического исследования у всех больных выявлено нарушение иммунного статуса и неспецифической защиты: установлена депрессия Т-системы иммунитета, выражающаяся в снижении функциональной активности Т-лимфоцитов. Выявлены нарушения субпопуляции Т-лимфоцитов, выраженное уменьшение количества Т-хелперов (37,8 при норме 42,3) и увеличение Т-супрессоров (33,7 при норме 27,5). Отмечено изменение В-системы иммунитета, что проявляется увеличением количества В-лимфоцитов (12,3 % при норме 9,5 %), повышением сывороточного иммуноглобулина G (2240 мг/дл при норме 694–1618 мг/дл), иммуноглобулина А (410 мг/дл при норме 68–378 мг/дл), циркулирующих иммунных комплексов (0,43 мг/дл при норме 0,27 мг/дл).

После сбора данных, анамнеза и осмотра полости рта назначено лечение: нанесение лечебного состава на область поражения слизистой 3–6 раз в день, внутрь в комплексном лечении – диквертин 0,06 г 3 раза в день и фибролар С 0,3 г 3 раза в день [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения оценивались как хорошие и удовлетворительные. Критерий «хороший результат»: уже на первый день отмечалось уменьшение болезненности, афты очищались и начинался процесс эпителизации. Критерий «удовлетворительный результат»: болезненность уменьшалась и начиналась эпителизация на 2–3-й день после начала лечения. Хороший результат достигнут у 50 больных, удовлетворительный – у 2. Через месяц после проведенного лечения повторное иммунологическое обследование показало следующие результаты: увеличение числа Т-хелперов до 41,2; уменьшение числа Т-супрессоров до 28,7; уменьшение числа В-лимфоцитов до 10,1 %; понижение IgG до 1272 мг/дл; понижение IgA до 263 мг/дл; увеличение IgM до 242 мг/дл.

Через 5 месяцев после проведенного лечения тщательное обследование у гастроэнтеролога показало исчезновение гиперсекреции эпителия желудка, гиперемии, эрозии слизистой, исчезновение отека, клеточной инфильтрации. Полученные результаты указывали на наступление стойкой ремиссии. При наблюдении за больными в течение 2 лет рецидивы заболевания отсутствовали.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Медведева С.А. и др. Нанобиокомпозиты медицинского назначения на основе арабиногалактана // Тез. докл. II конф. «Фундаментальная наука в интересах развития химической и химико-фармацевтической промышленности». – Пермь, 2004. – С. 93–95.

Aleksandrova G.P., Grishchenko L.A., Medvedeva S.A. et al. Arabinogalactan-based nanobiocomposites of medical purpose // Abstracts of II Conference "Fundamental science to the benefit of development of

chemical and chemical-pharmaceutical industry". – Perm, 2004. – P. 93–95. (in Russian)

2. Способ лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита и средство для его осуществления: пат. 2464989 Рос. Федерация: МПК А 61 К 31/715, 33/38, Р 1/02 / Артемьева И.А., Зюбр Т.П., Аксенова Г.И., Васильев И.Б., Остроухова Л.А., Бабкин В.А., Еськова Л.А.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – № 2010145723/15, заявл. 9.11.2010, опубл. 27.10.2012, Бюл. № 30. – 6 с.

Method of treatment of chronic recurrent oral ulceration and agent for implementing it: Patent RU

2464989: Int. Cl. A 61 K 31/715, 33/38, P 1/02 / Artemieva I.A., Zubr T.P., Aksenova G.I., Vasilyev I.B., Ostroukhova L.A., Babkin V.A., Eskova L.A.; proprietor Irkutsk State Medical University. – № 2010145723/15, date of filing 9.11.2010, date of publication 27.10.2012, Bull. 30. – 6 p. (in Russian)

3. Дубровина В.И., Медведева С.А., Александрова Г.П. и др. Иммуномодулирующие свойства арабиногалактана лиственницы сибирской // Фармация. – 2001. – № 5. – С. 26–27.

Dubrovina V.I., Medvedeva S.A., Aleksandrova G.P. et al. Immune modulating properties of Siberian larch arabinogalactan // Pharmacy. – 2001. – N 5. – P. 26–27. (in Russian)

Сведения об авторах

Артемьева Ирина Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (3952) 24-28-63; e-mail: ivas_irk@mail.ru)

Аксенова Галина Игнатьевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры технологии лекарственных форм ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Васильев Игорь Борисович – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры технологии лекарственных форм ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Зюбр Татьяна Прохоровна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заместитель генерального директора по производству ООО «Травы Байкала»

Бабкин Василий Андреевич – доктор химических наук, заведующий лабораторией химии древесины ФГБУН Иркутского института химии им А.Е. Фаворского СО РАН (e-mail: babkin@irioh.irk.ru)

Остроухова Людмила Андреевна – кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории химии природных соединений ФГБУН Иркутского института химии им А.Е. Фаворского СО РАН

Information about the authors

Artemieva Irina Anatolievna – candidate of medical science, assistant of the department of therapeutic stomatology of Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya st., 1, Irkutsk, 664003; tel.: +7 (3952) 24-28-63; e-mail: ivas_irk@mail.ru)

Aksenova Galina Ignatievna – candidate of pharmaceutical science, senior teacher of the department of technology of medicinal forms of Irkutsk State Medical University

Vasiliev Igor Borisovich – candidate of pharmaceutical science, assistant of the department of technology of medicinal forms of Irkutsk State Medical University

Zyubr Tatiana Prokhorovna – candidate of pharmaceutical science, docent, deputy CEO for production of "Baikal Herbs" LLC

Babkin Vasily Andreevich – doctor of chemical science, head of the laboratory of wood chemistry of Irkutsk A.E. Favorsky Institute of Chemistry SB RAS (e-mail: babkin@irioh.irk.ru)

Ostroukhova Lyudmila Andreevna – candidate of chemical science, senior research officer of the laboratory of chemistry of natural compounds of Irkutsk A.E. Favorsky Institute of Chemistry SB RAS

О.А. Вантеева, Н.А. Курашова, Б.Г. Дашиев

ЛИПОПЕРОКСИДАЦИЯ У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

Известно много причинных факторов, нарушающих репродуктивное здоровье мужчин, среди которых можно выделить избыточную массу тела, ассоциирующуюся с нарушением функционирования такой неспецифической системы, как перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита. По результатам исследования двух групп мужчин с бесплодием с различными индексами массы тела установлено, что у мужчин с избыточной массой тела наиболее выражено нарушение баланса в системе перекисного окисления липидов, по сравнению с бесплодными мужчинами с нормальной массой тела. В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку крови. Содержание субстратов для процессов липопероксидации – соединений с изолированными двойными связями и продуктов процессов ПОЛ (диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, активных продуктов тиобарбитуровой кислоты) – определяли на спектрофлуорофотометре «SHIMADZU-1501» (Япония). При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали параметрический Т-критерий Стьюдента.

Ключевые слова: бесплодие, мужчины, избыточная масса тела, перекисное окисление липидов

LIPID PEROXIDATION IN MEN WITH INFERTILITY

O.A. Vanteeva, N.A. Kurashova, B.G. Dashiev

Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction problems SB RAMS, Irkutsk

There are many causal factors infringing reproductive health of men, including overweight that is associated with dysfunction of such system as lipid peroxidation and antioxidant protection. According to the results of study of two groups of infertile men with different body mass index we found that men with excess body weight have more pronounced imbalance in the system of lipid peroxidation compared to infertile men with normal body weight. As a material for biochemical studies we used blood serum. Content of substrates for lipid peroxidation – the compounds with isolated double bonds and products of lipid peroxidation processes (diene conjugates, ketodienes and conjugated trienes, thiobarbituric acid active substances) – were determined on spektrofotofotometre «SHIMADZU-1501» (Japan). At the analysis of intergroup differences for independent samples parametric Student's T-criterion was used.

Key words: infertility, men, overweight, lipid peroxidation

Бесплодный брак представляет собой важную проблему как в социальном, так и в медицинском аспектах [1, 3, 5]. По данным эпидемиологических исследований, частота бесплодия в России составляет от 8,2 до 19,6 %. Традиционно ответственность за неудачу в наступлении беременности падает на женщину. В действительности обращает на себя внимание рост удельного веса мужского фактора. За последние двадцать лет он изменился с 30 до 50 % и продолжает расти. Актуальным является изучение патофизиологических механизмов бесплодия как у женщин, так и у мужчин [2].

Распространенность избыточного веса в России, хотя пока и не привлекает слишком большого внимания, уже стала социально-экономической и демографической проблемой, требующей решения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, Россия занимает 13-е место среди 30 развитых стран по уровню распространенности избыточной массы тела, которая негативно влияет не только на физическое состояние здоровья, но и на социальную активность индивидов [4, 5]. Наличие избыточного веса сопряжено с рядом хронических заболеваний, таких, как диабет, гипертония, хронические заболевания сердца и печени [12]. У большинства мужчин с повышенным весом нарушается углеводный и жировой обмен. Это нарушение также подавляет половую функцию [11].

При патологических состояниях в организме баланс в системе ПОЛ – АОЗ изменяется, приводя к развитию окислительного стресса [6, 7]. Дисбаланс

этой системы сопровождает или является причиной более двухсот заболеваний у человека. Повышение активности перекисного окисления рассматривается как неспецифический процесс, характерный для патогенеза различных заболеваний, сопровождающихся антиоксидантной недостаточностью. В литературе последнего десятилетия имеются данные, свидетельствующие о том, что важным патогенетическим звеном при развитии мужского бесплодия (независимо от этиологии) является наличие окислительного стресса [8, 9, 10].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение активности процессов липопероксидации у мужчин репродуктивного возраста с бесплодием в зависимости от индекса массы тела.

МЕТОДИКА

По результатам клинко-лабораторного обследования были сформированы следующие группы для исследования состояния процессов ПОЛ – АОЗ. 60 мужчин с бесплодием разделены на 2 группы: 1-я группа – мужчины с ИМТ = $18,5-24,9 \pm 1,9$ кг/м² в возрасте $29 \pm 0,63$ года ($n = 30$); 2-я группа с ИМТ = $25,0-29,9 \pm 2,5$ кг/м² в возрасте $27 \pm 0,63$ года ($n = 30$). Контрольную группу составили практически здоровые мужчины с ИМТ = $18,5-24,9 \pm 1,7$ кг/м² в возрасте $30 \pm 0,69$ г. ($n = 40$) с доказанной фертильностью на момент исследования. Индекс массы тела рассчитывался по G. Brey (1978) по формуле: масса

тела (кг) / рост (м²). Основопологающим методом диагностики мужского бесплодия явилось исследование эякулята, которое проводилось, согласно документу «Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята и спермо-цервикального взаимодействия» (ВОЗ, 2001) двукратно, с минимальным интервалом 2 недели. В ходе клинического обследования пациентов, состоящих в бесплодном браке, установлены причины бесплодия согласно рекомендациям ВОЗ (1993). Чаще были диагностированы воспаление придаточных половых желез, варикоцеле и изолированная патология семенной плазмы.

Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении мужчин в одну из групп. В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2008 ред.)).

Все мужчины прошли комплексное обследование у различных профильных специалистов (уролог, андролог, невропатолог, терапевт и др.), в результате чего были сформированы группы сравнения.

Статистический анализ данных проводили с применением программы Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США) (правообладатель лицензии – ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН). Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали критерий Стьюдента. Выбранный критический уровень значимости принимался менее или равным 5 % ($P \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования процессов перекисного окисления липидов у фертильных мужчин и пациентов с бесплодием с нормальной массой тела представлены на рисунке 1. Содержание субстратов с ненасыщенными двойными связями и концентрация общих липидов в сыворотке крови у мужчин с бесплодием с нормальным индексом массы тела значимо не отличаются от показателей контрольной группы. В ходе последовательной деградации полиненасыщенных липидов в реакциях свободнорадикального окисления образуются первичные, промежуточные и конечные молекулярные продукты, которым отводится важная роль в процессах структурной модификации биологических мембран и изменении их физико-химических свойств. Концентрация первичных продуктов окисления – диеновых конъюгатов (ДК) – в крови бесплодных пациентов с нормальной массой тела, по сравнению с контрольными значениями, выше на 23,81 % ($p = 0,002$). Уровень промежуточных продуктов – кетодиенов и сопряженных триенов (КД-СТ) – в крови мужчин с бесплодием достоверно превышает контрольные показатели на 53,33 % ($p = 0,006$). Содержание ТБК-активных продуктов также достоверно выше, чем в контрольной группе, на 24,21 % ($p = 0,000$), что характеризует активацию процессов перекисного окисления липидов. В данном случае можно говорить об увеличении накопления токсичных продуктов липопероксидации и, предпо-

ложительно, о снижении активации антиоксидантных факторов защиты на всех этапах ПОЛ.

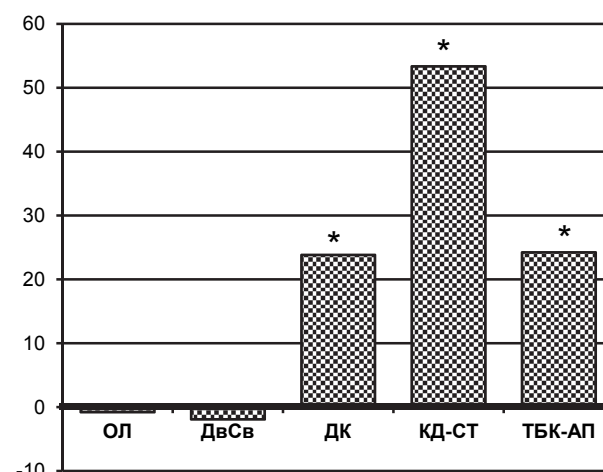


Рис. 1. Относительные величины показателей процессов липопероксидации в крови у мужчин с бесплодием с нормальной массой тела; 0 – уровень показателей контрольной группы, принятый за 100 %; * – уровень значимости $\leq 0,05$.

У мужчин из группы с бесплодием и избыточной массой тела содержание субстратов с ненасыщенными двойными связями сопоставимо с показателями контрольной группы. Уровень общих липидов в крови у мужчин с избыточной массой тела (рис. 2) в 1,9 раза превышает значения контрольной группы ($p = 0,000$). Содержание первичных продуктов окисления (ДК) в крови мужчин с ИМТ = 25,0–29,9 достоверно выше в 1,7 раза, по сравнению с контрольными показателями ($p = 0,000$). Уровни промежуточных продуктов в крови (КД-СТ) достоверно значимо не отличались друг от друга. При этом отмечена дальнейшая активация процессов перекисидации липидов, о чем свидетельствует увеличение концентрации ТБК-активных продуктов у пациентов с избыточной массой тела в 1,4 раза ($p = 0,000$).

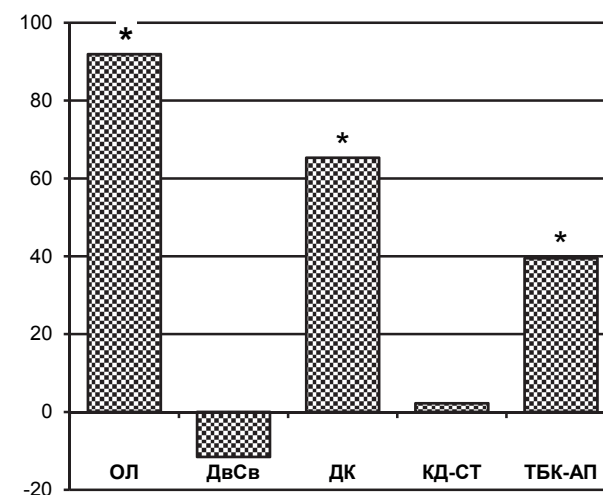


Рис. 2. Относительные величины показателей процессов липопероксидации в крови у мужчин с бесплодием с избыточной массой тела; 0 – уровень показателей контрольной группы, принятый за 100 %; * – уровень значимости $\leq 0,05$.

Известно, что продукты, образующиеся на конечных этапах перекисного каскада, обладают многосторонним повреждающим эффектом на многие клеточные структуры, и существенное увеличение уровня ТБК-реактантов в сыворотке крови у мужчин с избыточной массой тела доказывает, что в этой группе происходит нарастание степени окислительного стресса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что у мужчин с бесплодием с нормальным индексом массы тела отмечается увеличение первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. У инфертильных мужчин с высоким индексом массы тела, по сравнению с фертильными мужчинами, отмечается увеличение концентрации общих липидов крови, уровней диеновых конъюгатов и ТБК-реактантов.

Обнаруженные различия показывают, что состояние процессов перекисного окисления липидов у мужчин с различными индексами массы тела отличается. В группе с избыточной массой тела за счет значительного накопления конечных продуктов липопероксидации отмечается нарастание степени окислительного стресса.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Гребенкина Л.А. Состояние процессов липопероксидации у инфертильных женщин с гиперпролактинемией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 106–110.

Grebenkina L.A. State of lipid peroxidation processes in infertile women with hyperprolactinemia // Bulletin ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 106–110. (in Russian)

2. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П. и др. Закономерности изменений показателей процесса пероксидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1. – С. 119–122.

Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Bardymova T.P. et al. Regularities of changes of indices of lipid peroxidation process in apparently healthy people in different periods of formation of reproductive system // Bul. ESSC SB RAMS. – 2006. – N 1. – P. 119–122. (in Russian)

3. Даржаев З.Ю. Распространенность бесплодия в браке в основных этнических группах городского и сельского населения республики Бурятия // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 21–23.

Darzhayev Z.Yu. Incidence of infertility in marriage in main ethnic groups of urban and rural population of Buryat Republic // Bul. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 21–23. (in Russian)

4. Ильин В.П., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В. и др. Особенности гормонально-метаболических нарушений у женщин с гипоталамическим синдромом в зависимости от индекса массы тела // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 1. – С. 39–44.

Ilyin V.P., Kolesnikova L.I., Suturina L.V. et al. Features of hormonal and metabolic disorders in women with hypothalamic syndrome depending on the body mass index // Bul. ESSC SB RAMS. – 2004. – N 1. – P. 39–44. (in Russian)

5. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Сутурина А.В. и др. Нарушение репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 2 (54). – С. 41–44.

Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Suturina A.V. et al. Disorder of reproductive health and reproductive potential in modern conditions of Eastern Siberia // Bul. ESSC SB RAMS. – 2007. – N 2 (54). – P. 41–44. (in Russian)

6. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как индуктор патологических нарушений в организме человека // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2. – С. 48–49.

Kolesnikova L.I., Osipova E.V., Grebenkina L.A., Vlasov B.Ya. Oxidative stress as an inducer of pathological disorders in human organism // Bul. ESSC SB RAMS. – 2009. – N 2. – P. 48–49. (in Russian)

7. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений // Бюл. СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 58–66.

Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Vlasov B.Ya. Oxidative stress as a non-specific pathogenic link of reproductive disorders // Bul. ESSC SB RAMS. – 2012. – Vol. 32, N 1. – P. 58–66. (in Russian)

8. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. и др. Взаимосвязь некоторых компонентов антиоксидантной защиты и гормональных показателей при бесплодии у мужчин // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (85), Ч. 1. – С. 25–28.

Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Grebenkina L.A. et al. Interrelation of some components of antioxidant defense and hormonal parameters at infertility in men // Bul. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 3 (85), Part 1. – P. 25–28. (in Russian)

9. Курашова Н.А. Особенности окислительного стресса при различных патологических состояниях у мужчин репродуктивного возраста // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2 (84), Ч. 2. – С. 157–160.

Kurashova N.A. Features of oxidative stress at various pathological conditions in men of reproductive age // Bul. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 2 (84), Part 2. – P. 157–160. (in Russian)

10. Agarwal A., Makker K., Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update // Am J. Repro. Immun. – 2008. – Vol. 59. – P. 2–11.

11. Jensen T.K., Andersson A.M., Jorgensen N. et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men // Fertil Steril. – 2004. – Vol. 82. – P. 863–870.

12. Keski-Rahkonen A., Bulik C.M., Pietilainen K.H. et al. Eating styles, overweight and obesity in young adult twins // Eur. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 61 (7). – P. 822–829.

Сведения об авторах

Вантеева Ольга Андреевна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: 8 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Курашова Надежда Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Дашиев Баир Гомбоевич – кандидат медицинских наук, врач уролог-андролог Центра планирования и репродукции человека Республиканского перинатального центра (670000, г. Улан-Удэ, ул. Комсомольская, 1Б)

Information about the authors

Vanteeva Olga Andreevna – candidate of biological science, junior research officer of the laboratory of pathophysiology of reproduction of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003; tel./fax: +7 (3952) 20-76-36, +7 (3952) 20-73-67; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Kurashova Nadezhda Alexandrovna – candidate of biological science, research officer of the laboratory of pathophysiology reproduction of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems

Dashiev Bair Gomboevich – candidate of medical science, urologist and andrologist of the Center of Planning and Human Reproduction of Republican Perinatal Center (Komsomolskaya str., 1B, Ulan-Ude, 670000, Ulan-Ude)

И.С. Вяткина, Л.В. Сутурина, Л.М. Лазарева, Л.А. Гребенкина, М.А. Даренская

**ЧАСТОТА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МАГНИЯ У ЖЕНЩИН
МОЛОДОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ****ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)**

Магний – один из основных элементов, необходимых для реализации большинства биохимических реакций, в том числе протекающих в нервной ткани. Недостаточность магния занимает лидирующую позицию в структуре патологии элементного статуса. У женщин 18–45 лет пограничный или умеренный дефицит магния обнаруживают в 20–63 % случаев. В ранее проведенных исследованиях было доказано снижение уровня магния в сыворотке крови у женщин на фоне приема КОК. Мы обследовали 137 женщин молодого репродуктивного возраста (средний возраст – $19,1 \pm 1,1$ лет). В ходе исследования было проведено определение содержания биоэлемента Mg в сыворотке крови и суточной моче при приеме КОК. Все женщины были разделены на 2 группы в зависимости от уровня магния в сыворотке крови. Нами была проведена рандомизация 88 женщин молодого репродуктивного возраста, планирующих применение КОК, с исходно нормальным уровнем магния в крови для формирования групп наблюдения и профилактики препаратами магния. Кроме того, всем женщинам со сниженным уровнем магния ($n = 49$) одновременно с назначением ГК был назначен препарат магния в сочетании с пиридоксинам. У женщин на фоне профилактического приема магниевых препаратов не отмечено достоверного снижения уровня магния ни в одной из групп. Кроме того, у женщин со сниженным уровнем магния, принимающих КОК, на фоне коррекции препаратами магния в комбинации с пиридоксинам отмечено повышение уровня магния в сыворотке крови и суточной моче. Таким образом, целесообразным является назначение препаратов магния в комбинации с пиридоксинам у женщин молодого репродуктивного возраста, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, для снижения риска развития дефицита магния.

Ключевые слова: дефицит магния, женщины, комбинированные оральные контрацептивы

**FREQUENCY AND METHODS OF CORRECTION OF MAGNESIUM DEFICIENCY
IN YOUNG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AT TAKING COMBINED ORAL
CONTRACEPTIVE PILLS****I.S. Vyatkina, L.V. Suturina, L.M. Lazareva, L.A. Grebenkina, M.A. Darenskaya****Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk**

Magnesium is one of the important elements, necessary for the most of biochemical reactions, including those in nerve tissue. Magnesium insufficiency takes a leading position in the structure of elemental status pathology. 20–63 % of females of 18–45 years have borderline or moderate magnesium deficiency. Earlier conducted studies showed decreased level of magnesium in blood serum of women using combined oral contraceptive pills (COC). We examined 137 young females of reproductive age (average age – $19,1 \pm 1,1$ years) and defined the level of magnesium in blood serum and 24-hour urine at the background of taking COC. Depending on the level of magnesium in blood serum all women were divided into 2 groups. Females who planned to use COC and had initially normal level of magnesium in blood serum ($n = 88$) were randomized to form groups of observation and prophylaxis (with the use of magnesium preparations). All women with reduced level of magnesium ($n = 49$) together with hormonal contraceptive were prescribed magnesium preparation in combination with pyridoxine. The women with preventive use of magnesium-containing preparation had no significant reduction of magnesium level either in blood or in urine. And the women with reduced Mg level who were taking COC and received magnesium-containing preparation in combination with pyridoxine had increased level of magnesium in blood serum and 24-hour urine. Thus, prescription of magnesium preparations in combination with pyridoxine to young women of reproductive age using combined oral contraceptive pills has been proved reasonable for reducing the risk of magnesium deficiency.

Key words: magnesium deficiency, women, combined oral contraceptive pills

Магний занимает второе место среди микроэлементов по содержанию в клетке и четвертое – среди катионов, присутствующих в организме человека [4, 10]. Нормальный уровень магния в организме признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. Распространенность дефицита магния в популяции составляет от 16 до 42 %, при этом в России недостаточность магния среди патологий элементного статуса занимает лидирующую позицию наряду с дефицитом йода, кальция и цинка [1, 2, 14].

Женщины в норме имеют более высокие депонированные концентрации данного микроэлемента,

это биологически целесообразно в связи с активным участием магния в реализации репродуктивной функции [3]. Однако, по имеющимся данным, 20–63 % женщин в возрасте 18–45 лет имеют пограничный или умеренный дефицит магния, проявляющийся как биохимически, так и клинически [13, 20].

При снижении содержания магния могут развиваться нарушения в функционировании сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной и других систем [1, 3, 9]. По мнению многих авторов, недостаточность магния лежит в основе развития синдрома предменструального напряжения и дисменореи [1, 6]. Так,

имеются сведения, что 55–65 % женщин, страдающих предменструальным синдромом, имеют дефицит магния [7, 8].

Одним из немаловажных факторов, влияющих на содержание магния в организме женщин, является прием эстрогенсодержащих препаратов. С 70-х гг. XX века опубликовано большое количество работ по изучению влияния гормональных контрацептивов на микроэлементарный состав женского организма [11, 12, 15, 19]. Результаты этих исследований были подтверждены в более поздних исследованиях [15, 17]. Известно, что пероральный прием эстрогенсодержащих препаратов может способствовать нарушению абсорбции магния в кишечнике [21], повышению активности паращитовидной железы с увеличением секреции паратгормона. Установлено влияние эстрогенов на транскрипцию гена TRPM6, который является основным фактором, отвечающим за регуляцию транспортировки магния [16, 18].

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности профилактического применения препаратов магния для коррекции недостаточности магния при приеме КОК.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения уровня магния в качестве материала для биохимических исследований использовалась сыворотка крови и суточная моча.

Содержание магния в сыворотке крови и моче определялось на биохимическом анализаторе BTS-330 (Испания) с помощью коммерческого набора МАГНИЙ-ХВ (Bioson, Германия). Принцип метода: магний, присутствующий в сыворотке крови и других биологических жидкостях (в том числе, в моче), образует растворимый красный комплекс с щелочным раствором ксилдида голубого, который имеет голубую окраску при pH = 9–10 (после добавления буфера). Интенсивность окраски магниевых комплексов пропорциональна концентрации магния и используется для фотометрического определения. Референсные значения: сыворотка крови – 0,78–1 ммоль/л; 24-часовая моча – 50–200 мг/24 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 137 женщин молодого репродуктивного возраста, планирующих применение КОК. У 88 женщин (64 %) был выявлен уровень магния в сыворотке крови, соответствующий референсным значениям (0,78–1,05 ммоль/л), – данные женщины составили 1-ю группу исследования. Сниженное содержание Mg ($0,68 \pm 0,03$ ммоль/л) установлено у 49 женщин (36 %) – 2-я группа исследования. Группы исследования были сопоставимы по возрасту и ИМТ.

Далее была проведена рандомизация 88 женщин молодого репродуктивного возраста, планирующих применение КОК, с исходно нормальным уровнем магния в крови для формирования групп наблюдения и профилактики препаратами магния. Рандомизация проводилась среди девушек, имеющих нормальный уровень магния в сыворотке крови, по

типу открытого рандомизированного исследования. Таким образом, группа 1 распределилась на две подгруппы.

Подгруппу 1а составили 44 женщины молодого репродуктивного возраста, применяющие КОК, которые с 3-го месяца гормональной контрацепции получали магния цитрат 1236,86 мг в сутки, что соответствует 200 мг магния в комбинации с 20 мг пиридоксина.

Подгруппу 1б составили 44 женщины молодого репродуктивного возраста, применяющие комбинированные оральные контрацептивы, не получающие профилактики препаратами магния.

Всем женщинам с гипомagneзиемией ($n = 47$) одновременно с назначением ГК был назначен препарат магния в дозировке 2473,72 мг в сутки, что соответствует 400 мг магния в сочетании с 40 мг пиридоксина. 12 женщин отказались от дальнейшего наблюдения. Таким образом, группа 2 разделилась на 2 подгруппы.

Подгруппа 2а включала 17 женщин молодого репродуктивного возраста, применяющих КОК, которые получали магния цитрат 2473,72 мг в сутки, что соответствует 400 мг магния в комбинации с 40 мг пиридоксина в течение 6 месяцев.

Подгруппу 2б составили 20 женщин молодого репродуктивного возраста, применяющие комбинированные оральные контрацептивы, отказавшиеся от применения препарата магния.

Определение уровня магния в сыворотке крови и суточной моче проводилось через 6 и 9 месяцев приема КОК.

Как видно из таблицы 1, у женщин подгруппы 1б отмечалось достоверное снижение среднего уровня магния в сыворотке крови уже через 6 месяцев приема КОК. Снижение концентрации магния в сыворотке крови ниже референсных значений было отмечено у всех женщин, имеющих исходное снижение концентрации магния в суточной моче при нормальном уровне микроэлемента в сыворотке крови. К 9-му месяцу сниженный уровень магния в сыворотке крови был отмечен у 42 % женщин, не получавших профилактики, в то время как в подгруппе 1а снижение уровня магния через 9 месяцев отмечено только у 10 % девушек ($p_z = 0,005$).

Исходно в подгруппах 1б и 1а снижение магния в суточной моче при его сохранных концентрациях в крови было отмечено у 14,6 % и 15,3 % соответственно. Через 6 месяцев у девушек подгруппы 1б снижение магния в суточной моче отмечалось уже в 60 % случаев ($p_z = 0,000$), сохраняясь на таком уровне до 9 месяцев. В подгруппе 1а достоверно значимых изменений уровня магния в суточной моче не происходило.

Таким образом, у женщин с нормальным уровнем магния, не получающих препараты магния, на фоне применения КОК отмечено значимое снижение уровня магния в сыворотке крови и суточной моче, в то время как у женщин подгруппы на 1а фоне профилактического приема препаратов магния не отмечено достоверного снижения уровня магния ни в одной из сред.

Таблица 1

Динамика концентраций магния в сыворотке крови и суточной моче в подгруппах с нормальным уровнем магния

Показатель	До начала приема КОК	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Уровень значимости
Подгруппа 1а				
Mg в сыворотке крови, ммоль/л	0,83 ± 0,06	0,86 ± 0,06	0,83 ± 0,06	–
Mg в суточной моче, мг/24 ч	56,25 ± 10,5	57,89 ± 10,13	54,3 ± 8,62	–
Подгруппа 1б				
Mg в сыворотке крови, ммоль/л	0,84 ± 0,07	0,80 ± 0,07	0,78 ± 0,08	$p_{0-6} = 0,00007$ $p_{0-9} = 0,00001$ $p_{6-9} = 0,0002$
Mg в суточной моче, мг/24 ч	56,1 ± 9,1	43,19 ± 12,49	39,7 ± 11,56	$p_{0-6} = 0,00001$ $p_{0-9} = 0,00001$

Таблица 2

Динамика концентраций магния в сыворотке крови и суточной моче в подгруппах со сниженным уровнем магния

Показатель	До начала приема КОК	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Уровень значимости
Подгруппа 2а				
Mg в сыворотке крови, ммоль/л	0,67 ± 0,05	0,75 ± 0,04	0,75 ± 0,04	$p_{0-6} = 0,001$; $p_{0-9} = 0,001$
Mg в суточной моче, мг/24 ч	20,7 ± 8,99	29,82 ± 7,8	34,05 ± 9,5	$p_{0-9} = 0,0006$
Подгруппа 2б				
Mg в сыворотке крови, ммоль/л	0,67 ± 0,05	0,69 ± 0,03	0,72 ± 0,04	$p_{0-9} = 0,001$ $p_{6-9} = 0,003$
Mg в суточной моче, мг/24 ч	25,55 ± 10,58	27,8 ± 9,6	33,9 ± 8,9	$p_{0-9} = 0,004$

Как видно из таблицы 2, к 9-му месяцу гормональной контрацепции в обеих подгруппах со сниженным уровнем магния вне зависимости от приема магний-содержащих препаратов отмечается некоторое повышение содержания магния в сыворотке крови и суточной моче. При этом необходимо отметить, что у пациенток на фоне КОК, принимавших 400 мг магния в комбинации с 40 мг пиридоксина, концентрация магния в сыворотке крови повышается раньше – уже к 6-му месяцу использования ГК (для подгруппы 2б $p_{0-6} = 0,001$; для подгруппы 2а – $p_{0-6} = 0,0005$).

В подгруппах со сниженным магнием вне зависимости от приема магнезиальных препаратов также отмечается повышение средних концентраций уровня магния в суточной моче, которые однако, не достигают нормальных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности применения магний-содержащих препаратов для снижения риска развития недостаточности магния у женщин, принимающих КОК. При этом у женщин с дефицитом магния на фоне приема ГК отмечено повышение уровня магния в сыворотке крови и суточной моче в независимости от приема препаратов магния.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Акарачкова Е.С. Дефицит магния: клиника, диагностика, терапия // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 25–30.

Akarachkova E.S. Magnesium deficiency: clinical picture, diagnostics, treatment // Pharmateca. – 2007. – N 2. – P. 25–30. (in Russian)

2. Вяткина И.С. Актуальность изучения дефицита магния у женщин молодого репродуктивного возраста // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 6. – С. 135–139.

Vyatkina I.S. Applicability of the study of magnesium deficiency in young women of reproductive age // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 6. – P. 135–139. (in Russian)

3. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. Обучающие программы ЮНЕСКО. – М., 2006. – 176 с.

Gromova O.A. Magnesium and pyridoxin: basics. UNESCO training programs. – Moscow, 2006. – 176 с. (in Russian)

4. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. – М.: Алев-В, 2001. – 300 с.

Gromova O.A., Kudrin A.V. Neurochemistry of macro- and microelements. – Moscow: Alev-V, 2001. – 300 p. (in Russian)

5. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 35–50.

Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu. Systematic analysis of fundamental and clinical studies as a ground for combined application of estrogen-containing preparations with magnesium and pyridoxin preparations // Obstetrics, gynecology, reproduction. – 2013. – Vol. 7, N 3. – P. 35–50. (in Russian)

6. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин В.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент. – 2008. – № 8. – С. 5–12.

Gromova O.A., Serov V.N., Torshin V.Yu. Magnesium in obstetrics and gynecology: history of application and present-day points of view // Serious Patient. – 2008. – N 8. – P. 5–12. (in Russian)

7. Лебедев В.А., Пашков В.М., Буданов П.В. Клиническая оценка дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 7. – С. 20–25.

Lebedev V.A., Pashkov V.M., Budanov P.V. Clinical evaluation of magnesium deficiency in women with premenstrual syndrome // Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. – 2008. – N 7. – P. 20–25. (in Russian)

8. Межевитинова Е.А., Акопьян А.Н. Дефицит пиридоксина и магния при предменструальном синдроме: клиническая оценка и методы их коррекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 4. – С. 20–25.

Mezhevitinova E.A., Akopyan A.N. Pyridoxin and magnesium deficiency at premenstrual syndrome: clinical evaluation and methods of their correction // Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. – 2007. – N 4. – P. 20–25. (in Russian)

9. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. – Волгоград, 2000. – 268 с.

Spasov A.A. Magnesium in medical practice. – Volgograd, 2000. – 268 p. (in Russian)

10. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. – Кишинев, 1982. – 101 с.

Chekman I.S., Gorchakova N.A., Nikolay S.L. Magnesium in medicine. – Kishinev, 1982. – 101 p. (in Russian)

11. Akinloye O., Adebayo T.O., Oguntibeju O.O. et al. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels // West Indian Med. J. – 2011. – N 60 (3). – P. 308–315.

12. Durlach J. The pill and thrombosis; platelets, estrogen and magnesium // Rev. Franc. Endocr. Clin. – 1970. – N 11. – P. 45–54.

13. Elin R.J. Challenges and importance of the assessment of magnesium status // WHO, Meeting of Experts. – 2006.

14. Engstrom A., Tobelmann R. Nutritional consequences of reducing sodium intake // Ann. Int. Med. – 1983. – N 92. – P. 870–872.

15. Goldsmith N.F., Pace N., Baumberger J.P., Ury H. Magnesium and citrate during the menstrual cycle. Effect of an oral contraceptive on serum magnesium // Fertil Steril. – 1970. – N 21. – P. 292–300.

16. Groenestege W.M., Hoenderop J.G., van den Heuvel L. et al. The epithelial Mg^{2+} channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg^{2+} content and estrogens // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – N 17 (4). – P. 1035–1043.

17. Lazareva L., Suturina L., Starostenko O., Dolgikh M. et al. The dynamics of some electrolytes and microelements in blood serum of young women with functional hyperprolactinemia on combined oral contraceptives // The 10th Congress of the European Society of Contraception (Prague, Czech Republic, 30th April – 3rd May, 2008). – 2008. – P. 128–129.

18. Moriarty K., Kim K.H., Bender J.R. Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling // Endocrinology. – 2006. – N 147. – P. 5557–5563.

19. Olatunbosun D.A., Adeniyi F.A., Adadevoh B.K. Effect of oral contraceptives on serum magnesium levels // Int. J. Fert. – 1974. – N 19. – P. 224–226.

20. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // Magnes. Res. – 2001. – N 14 (4). – P. 283–290.

21. Torshin I.Y., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: Fundamental studies and clinical practice. – N.-Y.: Nova Science, 2009. – 250 p.

Сведения об авторах

Вяткина Ирина Сергеевна – аспирант ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-45-92; e-mail: vyatkina_ira@mail.ru)

Сутурина Лариса Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Лазарева Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Гребенкина Людмила Анатольевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и репродукции человека ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Даренская Марина Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и репродукции человека ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Information about the authors

Vyatkina Irina Sergeevna – postgraduate of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003; tel.: 8 (3952) 20-45-92; e-mail: vyatkina_ira@mail.ru)

Suturina Larisa Viktorovna – M.D., professor, head of the department of reproductive health protection of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Lazareva Lyudmila Mikhaylovna – candidate of medical science, scientific officer of the laboratory of gynecological endocrinology of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Grebenkina Lyudmila Anatoljevna – candidate of biological science, senior scientific officer of the laboratory of pathological physiology and human reproduction of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Darenskaya Marina Aleksandrovna – candidate of biological science, senior scientific officer of the laboratory of pathological physiology and human reproduction of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Л.В. Жданова^{1, 2}, В.В. Долгих¹, Л.И. Патрушев³, А.Б.-Ж. Бимбаев¹

КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ С ОТЯГОЩЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬЮ ПО ТРОМБОЗАМ

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)² ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)³ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН (Москва)

Исследование посвящено изучению особенностей состояния здоровья детей, у которых родственники I и II линий родства перенесли тромбозы сосудов различного калибра и локализаций до 50 лет жизни. Обследовано 28 детей в возрасте $13,5 \pm 4,9$ лет.

Результаты исследования показали, что 43 % детей внутриутробно перенесли гипоксию в результате хронической фетоплацентарной недостаточности. До 64 % детей имеют отклонения в состоянии здоровья, обуславливающие риск развития тромбозов в будущем: артериальная гипертензия, избыточный вес, клапанная патология сердца. 7 детей к моменту исследования уже перенесли тромбозы сосудов различного калибра и локализаций, сочетание унаследованных генов имело корреляционную связь с развитием тромбозов у потомков ($r = 0,24$; $p = 0,05$).

Ключевые слова: дети, тромбоз, наследственные тромбофилии

CATAMNESIS OF CHILDREN WITH COMPROMISED HEREDITARY BACKGROUND OF THROMBOSIS

L.V. Zhdanova^{1, 2}, V.V. Dolgikh¹, L.I. Patrushev³, A.B.-Zh. Bimbaev¹¹ Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk² Buryat State University, Ulan-Ude³ Institute of Bioorganic Chemistry named after M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov, Moscow

The research is dedicated to the study of characteristics of health of children, whose relatives of 1st and 2nd lines suffered thrombosis of vessels of different caliber and localizations before the age of 50. We examined 28 children of $13,5 \pm 4,9$ years.

The results showed that 43 % of children suffered hypoxia in utero caused by chronic fetoplacental insufficiency. Up to 64 % of children have abnormalities in the state of their health, causing the risk of thrombosis in the future: hypertension, obesity, cardiac valve disease. 7 children have already suffered thrombosis in vessels of different caliber and localization by the moment of the study. The combination of inherited genes was correlated with the development of thrombosis in children ($r = 0,24$, $p = 0,05$).

Key words: children, thrombosis, hereditary thrombophilia

АКТУАЛЬНОСТЬ

В современной медицине все большее прогностическое значение в развитии большинства заболеваний имеет носительство различных полиморфизмов генов. Поэтому не случаен интерес к изучению вклада кандидатных генов, ответственных за повышенное тромбообразование, в развитие заболеваний, сопровождающихся сосудистыми катастрофами. Известно, что в 50 % случаев тромбозам в молодом возрасте способствует наличие таких мутаций, как Лейден-мутация, мутация в гене протромбина, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина [3]. В педиатрической практике развитию тромбоцических осложнений подвержены лица, имеющие отягощенную наследственность по тромбозам [1, 2, 4, 5]. Начало формы

Цель исследования: изучить особенности состояния здоровья детей, родственники I и II линий родства, которых, перенесли тромбозы сосудов различного калибра и локализаций.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести комплексную оценку анамнеза жизни, состояния здоровья детей, имеющих отягощенную наследственность по тромбозам среди родственников I и II линий родства.

2. Изучить показатели гемостаза у детей с отягощенной наследственностью по тромбозам.

3. Выявить носительство полиморфизмов генов, ответственных за повышенное тромбообразование, у детей с отягощенной наследственностью по тромбозам и у их родственников, перенесших тромбоз сосудов различного калибра и локализаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 28 детей (10 девочек и 18 мальчиков) и 28 родственников I и II линии родства, имевших в анамнезе тромбоцические случаи до 50 лет жизни. Средний возраст детей составил $13,5 \pm 4,9$ лет. Проводилось комплексное обследование, включающее изучение анамнеза жизни детей, обследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы, исследование системы гемостаза, выявление кандидатных генов тромбофилий (Лейден-мутация, мутация протромбина, полиморфизм C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), полиморфизм 4G/5G в гене ингибитора плазминогена 1 (ИАП-1)).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных лиц 8 (29 %) детей имели отягощенную наследственность по тромбозам

Таблица 1

Факторы риска развития тромбозов

Фактор риска	Количество детей
Синдром вегетативной дисфункции с высокими показателями артериального давления	5
Артериальная гипертензия	7
Избыточный вес	3
Метаболический синдром	3
Всего	18 (64 %)

от родителей и 20 (71 %) – от дедушек и бабушек. У родителей тромботические случаи встречались чаще у матерей (6 случаев), чем у отцов (2 случая). У 6 родственников тромбозы локализовались в церебральных сосудах, двое перенесли инфаркт миокарда. Средний возраст родителей на момент тромбоза составил $42,4 \pm 6,3$ лет. Во II линии родства чаще имели тромбозы родственники по материнской линии: 15 бабушек и 7 дедушек, по отцовской линии – 3 бабушки и 2 дедушки, из них в 7 случаях тромбозы встречались как у бабушек, так и у дедушек. 16 родственников перенесли ишемический инсульт, 6 инфарктов миокарда, и в 1 случае – тромбоэмболию легочной артерии. Средний возраст на момент тромбоза составил $48,2 \pm 5,6$ лет.

Изучение анамнеза жизни показало, что 12 (43 %) детей наблюдались у невролога с симптомами перинатального поражения ЦНС, причем 5 из них имели отставание в психомоторном развитии, что свидетельствует о тяжести патологии нервной системы. Наличие частой перинатальной патологии было обусловлено хронической фетоплацентарной гипоксией плода, хронической фетоплацентарной недостаточностью, одной из причин которой могут быть тромбофилии у беременных.

Комплексное обследование у большинства детей выявило отклонения в здоровье, обуславливающие повышенный риск развития тромбозов (табл. 1).

Клинические признаки синдрома дисплазии соединительной ткани как возможного проявления мезенхимальной дисплазии сосудов имели 25 (89 %) детей, из них врожденную аномалию желчного пузыря – 12 детей, пролапс митрального клапана – 10 детей, дополнительные клапанные хорды – 8 детей, сколиоз – 8 детей, плоскостопие – 5 детей.

Учитывая, что одним из рисков развития сердечно-сосудистой патологии является дисфункция вегетативной нервной системы, в обследование включена кардиоинтервалография, результаты которой показали, что лишь 4 (16 %) детей не имели нарушения исходного вегетативного тонуса, половина детей были симпатикотониками, а у 1/3 детей определялась исходная ваготония.

Результаты ЭКГ выявили у обследуемых детей следующие нарушения сердечного ритма: синусовая тахикардия – 7 случаев, синусовая брадикардия – 5 случаев, синусовая аритмия – 5 случаев, миграция водителя ритма – 2 случая, предсердный ритм – 1 случай, одиночная желудочковая экстрасистолия – 1

случай. Данный факт указывает на нестабильное функциональное состояние сердечно-сосудистой системы как результат влияния нарушения вегетативной регуляции на ритм сердца и может рассматриваться как фактор риска развития раннего тромботического случая.

Артериальная гипертензия является одной из признанных причин тромбозов. Нами был проведен СМАД, результаты которого показали, что 7 (25 %) детей имели гипертензивный тип суточного профиля АД со средними значениями САД $133,8 \pm 4,5$ мм рт. ст., ДАД $67,5 \pm 2,6$ мм рт. ст. У всех детей отмечалась повышенная суточная вариабельность АД со степенью ночного снижения для САД в виде *dipper*, для ДАД – в виде *over-dipper*.

Примечательным является, то, что 7 (25 %) детей с отягощенной наследственностью по тромбозам к моменту исследования уже перенесли тромботические ситуации (табл. 2).

Таблица 2

Локализация тромбозов

Локализация тромбозов	Количество детей
Церебральные сосуды	4
Подкожные артерии	1
Периферические вены	1
Коронарные сосуды	1

Средний возраст детей на момент тромбоза составил $10 \pm 6,8$ лет. Развитию острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) способствовали инфекция, артериальная гипертензия, имеющаяся органическая патология ЦНС в виде ДЦП. Множественные венозные тромбозы наблюдались у подростка, имеющего связь первого эпизода тромбоза с инфицированной раной. В дальнейшем они возникали спонтанно и на фоне катетеризации вен. Наличие коронарного синдрома наблюдалось у подростка, имеющего вредные привычки в виде курения, приема алкогольных напитков, наркотических препаратов, страдающего эпизодами подъема АД, накануне пережившего стрессовую ситуацию. В 2 случаях не отмечено связи с традиционными факторами риска.

Исследование гемостаза у этих пациентов показало достоверное увеличение Д-Димеров, по сравнению с теми обследуемыми, которые не имели

Таблица 3

Полиморфизмы генов тромбофилий среди детей

С677Т в гене МТГФР		4G/5G в гене ИАП-1		Сочетание
Гетерозиготный вариант	Гомозиготный вариант	Гетерозиготный вариант	Гомозиготный вариант	
13 (46 %)	2 (7 %)	12 (43 %)	11 (39 %)	9 (32 %)

Таблица 4

Полиморфизмы генов тромбофилий у взрослых

С677Т в гене МТГФР		4G/5G в гене ИАП-1		Сочетание
Гетерозиготный вариант	Гомозиготный вариант	Гетерозиготный вариант	Гомозиготный вариант	
3 (13 %)	5 (22 %)	5 (22 %)	13 (56 %)	7 (30 %)

тромботических случаев, показатели Д-Димеров для детей, перенесших тромбоз, составили $111,1 \pm 7,1$ против $97 \pm 3,2$ ($p = 0,04$). Высокие уровни Д-Димеров обнаружены также у 2 детей: у 1 – артериальная гипертензия, у 1 – метаболический синдром. Данный факт указывает на склонность к тромбообразованию и, следовательно, может рассматриваться как фактор риска развития ранних тромбозов. У 2 детей с тромботическими ситуациями также обнаружены повышенные показатели растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК).

Нами проведено генетическое обследование всех детей, включенных в исследование, и 23 родственников, перенесших тромбоз. 5 детей не имели полиморфизмов исследуемых генов. У 3 их родственников проведение генетического исследования не представлялось возможным. Такие значимые мутации в развитии тромбозов, как Лейден-мутация и мутация протромбина, не были выявлены. Кандидатные гены тромбофилий обнаружены у 24 детей (табл. 3).

Все обследуемые родственники имели тот или иной генетический маркер тромбофилии (табл. 4).

Процент унаследования для гетеро- и гомозиготных вариантов полиморфизмов С677Т в гене МТГФР составил 87,5 % (7 случаев), 4G/5G в гене ИАП-1 – 72 % (13 случаев). Унаследованные кандидатные гены тромбофилий обнаружены у всех детей, перенесших тромбоз. Причем сочетание унаследованных генов имело корреляционную связь с развитием тромбозов у потомков ($r = 0,24$; $p = 0,05$). Нами было выявлено, что все пациенты детского возраста, имеющие установленный диагноз артериальная гипертензия и метаболический синдром, одним из критериев которого является артериальная гипертензия, также имели унаследованные полиморфизмы генов тромбофилий, при этом анализ взаимосвязи показал увеличение риска развития данных заболеваний ($\chi^2 = 5,33$; $p = 0,04$).

Проведенное исследование показало, что дети, имеющие отягощенную наследственность по тромбозам среди близких родственников, имеют ряд особенностей состояния здоровья. Они часто подвержены перинатальным поражениям ЦНС и

развитию вегетозависимых нарушений сердечно-сосудистой системы. Отмечаются высокие уровни маркеров повышенного тромбообразования – Д-Димеров, РФМК – не только у пациентов, имеющих тромбоз, но и у лиц с артериальной гипертензией, ожирением. Учитывая вышеизложенное, наличие этих заболеваний можно рассматривать как риск развития тромбоза в детском возрасте. От 70 до 80 % детей унаследуют полиморфизмы генов тромбофилий от близких родственников. Наличие сочетания этих генов определяет корреляционную связь с развитием тромбозов в детском возрасте и увеличивают риск артериальной гипертензии и метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCE

1. Жданова Л.В., Щербак М.Ю., Решетняк Т.М. Встречаемость антител к фосфолипидам и генетических тромбофилий у детей без системных заболеваний соединительной ткани // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2. – С. 50–54.
2. Zhdanova L.V., Shcherbakova M.Yu. Reshetnyak T.M. Occurrence of antibodies to phospholipids and of hereditary thrombophilia in children without systemic connective tissue diseases // Bull. ESSC SB RAMS. – 2009. – N 2. – P. 50–54. (in Russian)
3. Calhoon M.J., Ross C.N., Pounder E. et al. High prevalence of thrombophilic traits in children with family history of thromboembolism // J. Pediatr. – 2010. – Vol. 157 (3). – P. 485–489.
4. Favaloro E.J., Mohammed S., Pati N. et al. clinical audit of congenital thrombophilia investigation in tertiary practice // Pathology. – 2011. – Vol. 43 (3). – P. 266–272.
5. Holzhauer S., Goldenberg N.A., Junker R. et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study // Blood. – 2012. – Vol. 120 (7). – P. 1510–1515.
6. Wright J.M., Watts R.G. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2011. – Vol. 33 (4). – P. 261–264.

Сведения об авторах

Жданова Лариса Владимировна – кандидат медицинских наук, заместитель директора Бурятского филиала ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, старший преподаватель ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670042, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 2а; тел.: 8 (3012) 45-19-13; e-mail: l.zhdanova@mail.ru)

Патрушев Лев Иванович – доктор биологических наук, заведующий лаборатории генома человека ФГБУН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН (117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10; тел.: 8 (499) 298-86-20; e-mail: patrush@mx.ibch.ru)

Долгих Владимир Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач клиники ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 24-60-00; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Бимбаев Аюр Бато-Жаргалович – кандидат медицинских наук, директор Бурятского филиала ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, старший преподаватель ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет»

Information about the authors

Zhdanova Larisa Vladimirovna – candidate of medical science, deputy director of Buryat Branch of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, senior teacher of Buryat State University (Stroiteley av., 2, Ulan-Ude, 670018; tel.: +7 (3012) 45-19-13; e-mail: l.zhdanova@mail.ru)

Patrushev Lev Ivanovich – doctor of biological science, head of the laboratory of human genome of Institute of Bioorganic Chemistry named after M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov (Miklouho-Maclay str., 16/10, Moscow, 117997; tel.: +7 (499) 298-86-20; e-mail: patrush@mx.ibch.ru)

Dolgikh Vladimir Valentinovich – M.D., professor, head physician of the clinic of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003; tel.: +7 (3952) 24-60-00; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Bimbaev Ayur Bato-Zhargalovich – candidate of medical science, director of the Buryat Branch of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, senior teacher of Buryat State University

Н.А. Ишутина, И.А. Андриевская, О.Л. Кутепова, А.Г. Мироненко

**ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
НА КИСЛОРОДТРАНСПОРТНЫЕ СВОЙСТВА ГЕМОГЛОБИНА В ЭРИТРОЦИТАХ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН (Благовещенск)

В работе изучены активность процессов перекисного окисления липидов и их влияние на кислородтранспортные свойства гемоглобина в эритроцитах периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией. Активация процессов перекисного окисления липидов у беременных с цитомегаловирусной инфекцией, установленная по содержанию ТБК-активных продуктов, сопровождается накоплением цитотоксических факторов – арахидоновой кислоты (в I триместре – на 31 %, во II триместре – на 68 %, в III триместре – 41 %) и лизофосфатидилхолина (в I триместре – на 85 %, во II триместре – на 55 %, в III триместре – 13 %), вызывает нарушения кислородтранспортных свойств гемоглобина в эритроцитах (снижение общего количества эритроцитов и гемоглобина), повышение показателей термолабильного гемоглобина более чем в 2 раза; снижение термостабильного гемоглобина при незначительном уменьшении оксигемоглобина, возрастании метгемоглобина (в I триместре – на 60 %, во II триместре – на 25 %, в III триместре – на 16 %, по сравнению с контролем), что приводит к уменьшению транспортировки и отдачи кислорода тканям и может являться причиной развития гипоксии.

Ключевые слова: беременность, цитомегаловирусная инфекция, перекисное окисление липидов, гемоглобин

**INFLUENCE OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES ON OXYGEN-TRANSPORT
PROPERTIES OF HEMOGLOBIN IN ERYTHROCYTES OF PERIPHERAL BLOOD
OF PREGNANT WOMEN WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION**

N.A. Ishutina, I.A. Andrievskaya, O.L. Kutepova, A.G. Mironenko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, Blagoveshchensk

The article is devoted to the study of activity of lipid peroxidation processes and their influence on oxygen-transport properties of hemoglobin in erythrocytes of peripheral blood of pregnant women with cytomegalovirus infection. Activation of lipid peroxidation processes in pregnant women with cytomegalovirus infection determined by the contents of TBA-active products is accompanied by accumulation of cytotoxic factors – arachidonic acid (I trimester – up by 31 %, II trimester – up by 68 %, III trimester – up by 41 %) and lysophosphatidylcholine (I trimester – up by 85 %, II trimester – up by 55 %, III trimester – up by 13 %), causes disorders of oxygen-transport properties of hemoglobin in erythrocytes (decrease of total erythrocytes and hemoglobin count), more than double increase of indices of thermolabile hemoglobin at slight decrease of oxyhemoglobin, increase of methemoglobin (I trimester – up by 60 %, II trimester – up by 25 %, III trimester – up by 16 %, in comparison with control), that causes decrease of transportation and delivery of oxygen to the tissues and can be the reason of hypoxia.

Key words: pregnancy, cytomegalovirus infection, lipids peroxidation, hemoglobin

В настоящее время установлено, что цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) играет существенную роль в патологии беременных женщин, новорожденных и детей более старшего возраста. Это самая распространенная из известных на сегодняшний день врожденных инфекций и прочих патологий плода. Частота врожденной ЦМВИ в России варьирует от 0,3 до 5 %, по данным разных авторов [9, 16, 18]. Это объясняется тем, что цитомегаловирус (ЦМВ), как и другие возбудители оппортунистических инфекций, поражает в основном лиц с иммунодефицитным состоянием, а беременности свойственно состояние так называемой физиологической иммуносупрессии [8, 16]. Перенесенная на ранних сроках гестации ЦМВИ чаще приводит к спонтанному прерыванию беременности. При рецидиве заболевания во II и III триместрах наблюдается развитие хронической плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии и задержки внутриутробного роста плода, преждевременное излитие околоплодных вод и преждевременные роды [1, 3].

Важную роль в патогенезе вирусной инфекции играет тканевая гипоксия, которая во многом связана с процессами перекисного окисления липидов (ПОЛ),

являющегося причиной деструкции клеточных мембран и системы антиоксидантной защиты [2, 6, 10].

В литературе имеются данные о влиянии активной герпесвирусной инфекции на ухудшение реологических свойств крови, процессов оксигенации и трофики тканей матери и плода [15]. Однако практически ничего не известно о влиянии активной ЦМВИ на структурно-функциональные и кислородтранспортные свойства гемоглобина эритроцитов крови беременных.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Комплексное исследование, направленное на изучение активности процессов ПОЛ и его влияние на кислородтранспортные свойства гемоглобина в эритроцитах периферической крови беременных с ЦМВИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) и одобрена комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также с общепри-

знанными нормами международного права, от всех здоровых и больных лиц было получено информированное согласие. Было обследовано в динамике на сроке 9–12, 18–22 и 30–34 недели 60 серопозитивных к ЦМВ (основная группа) и 60 серонегативных (контрольная группа) беременных. У беременных на сроке 9–12 недель ЦМВИ симптоматически проявлялась в виде ОРВИ, которая сопровождалась ринофарингитом. Клинический диагноз: обострение ЦМВИ устанавливался при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса авидности более 65 %, а также ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) в букальном эпителии или содержимом цервикального канала. Дальнейшее обследование этих же беременных проводилось на сроке 18–22 недели на стадии персистенции заболевания (наличие маркеров репликации ЦМВ, титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600) и на сроке 30–34 недели при латентном течении ЦМВИ (отсутствие маркеров репликации ЦМВ, титр антител IgG к ЦМВ 1 : 800).

Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител, индекс авидности осуществлялись методами ИФА на спектрофотометре «Stat Fax-2100» (США) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Выявление ДНК ЦМВ выполнялось методом ПЦР с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва).

Об интенсивности процессов ПОЛ судили по накоплению ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), концентрацию которых определяли с применением тиобарбитуровой кислоты [4]. Содержание лизофосфатидилхолина (ЛФХ) в мембранах эритроцитов определяли методом тонкослойной хроматографии [7]. Концентрацию арахидоновой кислоты (АК) изучали методом газовой хроматографии. Эритроциты, общий гемоглобин определяли на гематологическом анализаторе «Medonic M» (Швейцария). Содержание оксигемоглобина оценивали по прописи Эвелина и Мэллой [14].

Определение метгемоглобина выполняли спектрофотометрическим методом по М.С. Кушаковскому [11]. Содержание термостабильного и термолабильного гемоглобинов изучали по Н.А. Дидковскому [5].

Все расчеты проводили с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова – Смирнова, гипотезы о статистической значимости различий двух выборок – с помощью t-критерия Стьюдента. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов исследования показал, что при ЦМВИ в мембране эритроцитов крови беременных определялся рост показателей ТБК-АП, соответствующий активности ЦМВ в период гестации, что свидетельствовало об интенсификации процессов пероксидации липидов, их дезинтеграции в бислое, изменяющей вязкостные свойства и способность к деформации мембран (табл. 1).

Результатом активации процессов ПОЛ у женщин с ЦМВИ явилось изменение содержания АК и ЛФХ (табл. 1). При изучении содержания АК в мембране эритроцитов женщин при рецидиве ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600) на сроке 9–12 недель и в стадии персистенции заболевания на сроке 18–22 недели концентрация АК достоверно повышалась, по сравнению с показателями контрольной группы. При латентном течении ЦМВИ у этих же беременных на сроке 30–34 недели (титр антител IgG к ЦМВ до 1 : 800) концентрация АК статистически значимо не изменялась (табл. 1). АК является мощным субстратом окисления и обладает выраженным провоспалительным свойством, из нее образуются лейкотриены 4-й серии, принадлежащие к наиболее активным медиаторам воспаления [20].

Нарушение нормального количественного соотношения отдельных фракций фосфолипидов приводит к дестабилизации липидных структур клеточных мембран. Одним из механизмов подобных изменений

Таблица 1
Содержание ТБК-АП, АК, ЛФХ в мембране эритроцитов у беременных с ЦМВИ ($M \pm m$)

Срок беременности, недель	Титр антител IgG к ЦМВ	Основная группа	Контрольная группа
ТБК-АП, ммоль/л			
9–12	1 : 1600	18,12 $\pm$ 0,18*	7,91 $\pm$ 0,14
18–22	1 : 1600	12,32 $\pm$ 0,15*	9,22 $\pm$ 0,17
30–34	1 : 800	9,364 $\pm$ 0,21*	10,40 $\pm$ 0,11
Арахидоновая кислота, %			
9–12	1 : 1600	3,84 $\pm$ 0,14*	2,94 $\pm$ 0,10
18–22	1 : 1600	6,73 $\pm$ 0,32*	4,0 $\pm$ 0,86
30–34	1 : 800	5,38 $\pm$ 0,30	3,81 $\pm$ 0,41
ЛФХ, %			
9–12	1 : 1600	7,40 $\pm$ 0,82*	4,0 $\pm$ 0,70
18–22	1 : 1600	8,20 $\pm$ 0,44*	5,30 $\pm$ 0,60
30–34	1 : 800	8,12 $\pm$ 0,50	7,20 $\pm$ 1,20

Примечание: * – различия по отношению к контролю статистически значимы при $p < 0,05$.

может быть активация эндогенной фосфолипазы A_2 . Доказательством этого процесса является накопление специфического маркера мембранодеструкции ЛФХ [12]. В эритроцитах периферической крови беременных процентное содержание ЛФХ увеличивалось при рецидиве ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600) на сроке 9–12 недель и в стадии персистенции заболевания на сроке 18–22 недели, которое сопровождалось продуктивной репликацией ЦМВ с сохранением высокого титра антител IgG к ЦМВ 1 : 1600, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. При латентном течении ЦМВИ у этих же беременных на сроке 30–34 недели (титр антител IgG к ЦМВ до 1 : 800) процентное содержание ЛФХ статистически значимо не изменялось (табл. 1). Увеличение содержания ЛФХ в мембране эритроцитов у беременных с ЦМВИ может быть результатом активации двух систем. Во-первых, нарастание концентрации моноацильного лизопродукта является непосредственным результатом усиленного гидролиза фосфатидилхолина в крови женщин в условиях ЦМВИ в органах и тканях, откуда данный гидрофильный метаболит может легко поступать в кровь. Во-вторых, ЛФХ может синтезироваться по альтернативному пути с участием лецитин-холестерол-ацилтрансферазы [12]. Увеличение

содержания ЛФХ, обладающего мембранотоксическим действием, способствует разрыхлению гидрофобной области липидного бислоя мембран эритроцитов, стимулирует образование активных форм кислорода. Он способен вызывать явление лизиса в мембране клеток, инициируя их гибель по типу апоптоза [17].

В связи с тем, что АК и ЛФХ являются медиаторами широкого спектра клеточных процессов провоспалительного характера и гемолитическим ядом, избыточное образование данных липидов в мембране эритроцитов крови беременных в условиях высокотоксичной ЦМВИ может явиться причиной тканевого воспаления, нарушений гемостаза и развития анемии. Таким образом, можно полагать, что при обострении ЦМВИ в периферической крови женщин накапливаются токсические продукты, способствующие распаду клеточных структур, в том числе самих эритроцитов.

При динамическом обследовании беременных на сроках 9–12, 18–22 и 30–34 недели гестации с ЦМВИ выявлены изменения основных гематологических показателей крови, которые соотносились с активностью вируса. Так, максимальное снижение общего числа эритроцитов и общего гемоглобина, по сравнению с контролем, было отмечено при рецидиве ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600) на сроке 9–12 недель

Таблица 2

Показатели кислородтранспортной функции эритроцитов периферической крови беременных с ЦМВИ ($M \pm m$)

Срок беременности, неделя	Титр антител IgG к ЦМВ	Основная группа	Контрольная группа
Эритроциты, $10^{12}/л$			
9–12	1 : 1600	$3,7 \pm 0,12^*$	$4,2 \pm 0,14$
18–22	1 : 1600	$3,6 \pm 0,10^*$	$4,0 \pm 0,20$
30–34	1 : 800	$3,8 \pm 0,20$	$3,9 \pm 0,11$
Гемоглобин, г/дл			
9–12	1 : 1600	$11,0 \pm 0,3^*$	$13,5 \pm 0,5$
18–22	1 : 1600	$10,8 \pm 0,5^*$	$12,5 \pm 0,3$
30–34	1 : 800	$11,5 \pm 0,4$	$12,0 \pm 0,2$
Термостабильный Hb, %			
9–12	1 : 1600	$78,70 \pm 0,93^*$	$91,70 \pm 0,50$
18–22	1 : 1600	$82,60 \pm 0,61^*$	$92,90 \pm 1,20$
30–34	1 : 800	$88,20 \pm 0,71^*$	$91,50 \pm 0,50$
Термолабильный Hb, %			
9–12	1 : 1600	$21,30 \pm 0,71^*$	$8,30 \pm 0,70$
18–22	1 : 1600	$17,40 \pm 0,23^*$	$7,10 \pm 0,51$
30–34	1 : 800	$11,80 \pm 0,15^*$	$8,50 \pm 0,32$
Оксигемоглобин, %			
9–12	1 : 1600	$89,97 \pm 0,16^*$	$94,65 \pm 0,13$
18–22	1 : 1600	$91,28 \pm 0,13^*$	$96,00 \pm 0,15$
30–34	1 : 800	$93,35 \pm 0,15$	$95,65 \pm 0,18$
Метгемоглобин, %			
9–12	1 : 1600	$1,50 \pm 0,04^*$	$0,60 \pm 0,015$
18–22	1 : 1600	$1,02 \pm 0,03^*$	$0,77 \pm 0,02$
30–34	1 : 800	$0,95 \pm 0,03^*$	$0,80 \pm 0,04$

Примечание: * – различия по отношению к контролю статистически значимые при $p < 0,05$.

и в стадии персистенции заболевания на сроке 18–22 недель и сопровождалось продуктивной репликацией ЦМВ (титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600) (табл. 2). При латентном течении ЦМВИ у этих же беременных на сроке 30–34 недели (отсутствие маркеров репликации ЦМВ, титр антител IgG к ЦМВ до 1 : 800) общее число эритроцитов и показатели общего гемоглобина статистически значимо не изменялись (табл. 2).

Наряду с этим были проанализированы термолabileльные свойства белковой части гемоглобина эритроцитов крови беременных с ЦМВИ, что является важным показателем структурной целостности и его функциональных свойств. Гемсодержащий термолabileльный белок в большей степени подвержен разрушению при определенных патологических состояниях, чем стабильная фракция, что создает угрозу окислительного стресса и гемолиза эритроцитов [19].

В ходе исследования выявлены достоверно высокие показатели в эритроцитах крови беременных термолabileльного гемоглобина и, наоборот, низкие показатели термостабильного гемоглобина как при рецидиве ЦМВИ на сроке 9–12 недель (титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600), так и при персистенции вируса в фазе продуктивной репликации вируса на сроке 18–22 недели (титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600). При латентном течении ЦМВИ у этих же беременных на сроке 30–34 недели (титр антител IgG к ЦМВ до 1 : 800) статистически значимых изменений в показателях стабильности гемоглобина выявлено не было (табл. 2).

На основании полученных результатов можно заключить, что в эритроцитах крови беременных с ЦМВИ, с одной стороны, создается угроза формирования недостаточности гемоглобинообразовательных процессов; с другой – усиливаются окислительные процессы, что способствует изменению нативных свойств гемоглобина. Одной из вероятных причин выявленных нарушений явилась экспрессия на эритроцитах мембранодеструктивных факторов (антигены ЦМВ, циркулирующие иммунные комплексы, продукты свободнорадикального окисления (АК и ЛФХ); провоспалительные цитокины) [12], что приводило к перераспределению электронов на мембране и вызывало закисление внешней и внутренней среды клеток, которое способствовало конформационной перестройке белков цитоскелета и метаболических ферментов, участвующих в образовании НАДФ/НАДФН.

Нарушение кислородсвязывающих свойств гемоглобина в эритроцитах крови беременных с ЦМВИ могло явиться следствием высоких количеств метгемоглобина и низких количеств оксигемоглобина, которые выявлялись на протяжении всего срока гестации (табл. 2). Более выраженные изменения в содержании мет- и оксигемоглобинов в эритроцитах крови беременных определялись на сроке 9–12 недель при рецидиве ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1 : 1600).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя результаты проведенного исследования, можно сделать вывод, что у беременных с ЦМВИ возникают неспецифические метаболические расстройства в виде активации процессов липопероксидации с накоплением про-

воспалительного предшественника эйкозаноидов АК и ЛФХ, повреждающих мембрану эритроцитов, что приводит к перераспределению электронов на мембране, вызывает конформационные изменения белков цитоскелета, гемоглобина и метаболических ферментов, изменяет диффузные свойства мембран. В результате в эритроцитах снижается количество функционально активного гемоглобина, что приводит к уменьшению транспортировки и отдачи кислорода тканям и является риском развития гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Алямовская Г.А., Кешишчан Е.С., Адуева С.М., Меджидов А.А. Выявление прямых маркеров цитомегаловирусов и противовирусных антител у детей раннего возраста // Вопр. вирусологии. – 2005 – № 1. – С. 14–19.
Alyamovskaya G.A., Keshishchan E.S., Aduyeva S.M., Medzhidov A.A. Detection of direct markers of cytomegaloviruses and antiviral antibodies in infants // *Virusology Issues*. – 2005. – N 1. – P. 14–19. (in Russian)
2. Барабой В.А., Брекман И.И., Голотин В.Г., Кудяшов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс. – СПб, 1992. – 28 с.
Baraboy V.A., Brekman I.I., Golotin V.G., Kudyashov Yu.B. Lipid peroxidation and stress. – Saint-Petersburg, 1992. – 28 p. (in Russian)
3. Баранова И.П., Коннова О.А., Керимова Ж.Н. и др. Цитомегаловирусная инфекция. Учебное пособие для врачей – Пенза, 2008 – 82 с.
Baranova I.P., Konnova O.A., Kerimova Zh.N. et al. Cytomegalovirus infections. Manual for physicians. – Penza, 2008. – 82 p. (in Russian)
4. Гаврилов В.Г., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр. мед. химии. – 1987. – № 1. – С. 118–121.
Gavrilov V.G., Gavrilova A.R., Mazhul L.M. Analysis of methods for determining lipid peroxidation products in blood serum with thiobarbituric acid test // *Medical Chemistry Issues*. – 1987. – N 1. – P. 118–121. (in Russian)
5. Дидковский Н.А., Филиппова А.В., Идельсон Л.И. Методы диагностики гемолитических анемий, обусловленных нестабильными патологическими гемоглобинами // Лаб. дело. – 1971. – № 3. – С. 154–159.
Didkovskiy N.A., Filippova A.V., Idelson I.I. Methods of diagnostics of hemolytic anemia caused by unstable pathologic hemoglobin // *Laboratory science*. – 1971. – N 3. – P. 154–159. (in Russian)
6. Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Довжикова И.В. и др. Изменение микровязкости мембран эритроцитов у беременных, инфицированных вирусом герпеса // Бюл. ФПД СО РАМН. – 2006. – Вып. 23. – С. 16–17.
Ishutina N.A., Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. et al. Change of microviscosity of erythrocyte membranes in pregnant women infected with herpes virus // *Bull. FPD SO RAMN*. – Iss. 23. – P. 16–17. (in Russian)
7. Тонкослойная хроматография; пер. с англ. Ю. Кирхер. – М.: Мир, 1981. – С. 52–115.
Thin-layer chromatography; transl. from English by Yu. Kirkher. – Moscow: Mir, 1981. – P. 52–115.

8. Краснов В.В., Малышева Е.Б. Цитомегаловирусная инфекция. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2004. – С. 29–35.

Krasnov V.V., Malysheva E.B. Cytomegalovirus infection. – Nizhny Novgorod: Publ. House of NSMA, 2004. – P. 29–35. (in Russian)

9. Кузьмин В.И. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных // Лечащий врач. – 2001. – № 10. – С. 55–58.

Kuzmin V.I. Cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns // Doctor in Charge. – 2001. – N 10. – P. 55–58. (in Russian)

10. Курманалиева З.Б., Атыканов А.О., Керимова Н.Р. Перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты в плазме крови у женщин с невынашиванием беременности и на фоне герпетической инфекции // Вестник КРСУ. – 2007. – Т. 7, № 9. – С. 88–91.

Kurmanaliyeva Z.B., Atykanov A.O., Kerimova N.R. Lipid peroxidation and antioxidant defense systems in blood plasma of women with miscarriage and on the background of herpes infection // KRSU Herald. – 2007. – Vol. 7, N 9. – P. 88–89. (in Russian)

11. Кушаковский М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина. – Л.: Медицина, 1968. – 324 с.

Kushakovskiy M.S. Clinical forms of damage of hemoglobin. – L.: Medicine, 1968. – 324 p. (in Russian)

12. Луценко М.Т., Довжикова И.А., Соловьева А.С., Андриевская И.А. и др. Фетоплацентарная система при герпесной инфекции. – Благовещенск, 2003. – 200 с.

Lutsenko M.T., Dovzhikova I.V., Solovyova A.S., Andrievskaya I.A. et al. Fetoplacental system at herpes infection. – Blagoveshchensk, 2003. – 200 p. (in Russian)

13. Луценко М.Т. Фосфолипиды при нарушении дыхательной функции организма. – Благовещенск: Изд-во АмГУ, 2006. – 164 с.

Lutsenko M.T. Phospholipids at the disorder of the respiratory function of an organism. – Blagoveshchensk: Publ. House of AmSU, 2006. – 164 p. (in Russian)

14. Покровский А.А. Биохимические методы исследования (метод определения оксигемоглобина по Эвелин и Мэлой). – М.: Медицина, 1969. – С. 337.

Pokrovskiy A.A. Biochemical methods of research (method of detection of oxyhemoglobin by Evelyn and Maloy). – M.: Medicine, 1969. – P. 337. (in Russian)

15. Салов И.А., Паршин А.В., Глухова Т.Н. Гемостатический потенциал крови пациенток с угрозой прерывания беременности герпетической этиологии // Фунд. исследования. – 2011. № 9. – С. 124–125.

Salov I.A., Parshin A.V., Glukhova T.N. Hemostatic potential of blood of patients with threatened miscarriage of herpetic etiology // Fundamental Researches. – 2011. – N 9. – P. 124–125. (in Russian)

16. Смирнова А.И., Россихина Е.В., Дюпина Н.С. Роль цитомегаловирусной инфекции в акушерской патологии и неонатологии // Вятский мед. вестник. – 2010. – № 4. – С. 41–47.

Smirnova A.I., Rossikhina E.V., Dyupina N.S. Role of cytomegalovirus infection in obstetric pathology and neonatology // Vyatskiy Medical Reporter. – 2010. – N 4. – P. 41–47. (in Russian)

17. Титов В.Н. Диагностическое значение определения содержания фосфолипазы А2 в липопротеинах плазмы крови и функциональные связи с С-реактивным белком // Клин. лаб. диагностика. – 2010. – № 8. – С. 3–16.

Titov V.N. Diagnostic value of determination of phospholipase A2 contents in blood plasma lipoproteins and functional relationships with C-reactive protein // Clinical Laboratory Diagnostics. – 2010. – N 8. – P. 3–16. (in Russian)

18. Чешик С.Г., Малышев Н.А., Стаханова В.М. Цитомегаловирусная инфекция у женщин репродуктивного возраста с отягощенным акушерским анамнезом: диагностика и лечение // Биопрепараты. – 2002. – № 2. – С. 7–10.

Cheshik S.G., Malyshev N.A., Stakhanova V.M. Cytomegalovirus infection in women of reproductive age with burdened anamnesis: diagnostics and treatment // Biopreparations. – 2002. – N 2. – P. 7–10. (in Russian)

19. Baliga R., Zhang Z., Baliga M. Role of cytochrome P-450 as a source of catalytic iron in cisplatin-induced nephrotoxicity // Kidney International. – 1998. – N 54 (5). – P. 1562–1569.

20. Elias S.L., Innis S.M. Infant plasma trans, n-6 and n-3 fatty acid and conjugated linolic are related to maternal plasma fatty acid, length of gestation and birth weight and length // Am. J. Clin. Nutrition. – 2001. – N 73. – P. 807–814.

Сведения об авторах

Ишутина Наталия Александровна – кандидат биологических наук; старший научный сотрудник ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: ishutina-na@mail.ru)

Андриевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН (e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru)

Кутепова Ольга Леонидовна – аспирант ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН (e-mail: helga1509_84@mail.ru)

Мироненко Артем Геннадьевич – аспирант ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: miron-mag@mail.ru)

Information about the authors

Ishutina Nataliya Alexandrovna – candidate of biological science, senior research officer of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS (Kalinin str., 22, Blagoveshchensk, 675000; e-mail: ishutina-na@mail.ru)

Andrievskaya Irina Anatoljevna – doctor of biological science, leading research officer of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS (e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru)

Kutepova Olga Leonidovna – postgraduate of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS (e-mail: helga1509_84@mail.ru)

Mironenko Artem Gennadjevich – postgraduate of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS (e-mail: miron-mag@mail.ru)

Л.И. Колесникова, Т.А. Байрова, О.А. Первушина

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ALA16VAL ГЕНА SOD2 В ВЫБОРКАХ МОНГОЛОИДОВ И ЕВРОПЕОИДОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

В работе проведено исследование полиморфизма гена супероксиддисмутазы 2, играющего важную роль в антиоксидантной защите организма. Проведено генотипирование у представителей двух этнических групп, проживающих на территории Восточной Сибири – буряты (монголоиды) и русские (европеоиды). Частоты аллелей среди русских составили: Ala = 0,492; Val = 0,508, среди бурят: Ala = 0,343; Val = 0,657. Проведено сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов между изучаемыми нами популяциями и группами из зарубежья (по результатам других исследований).

Ключевые слова: супероксиддисмутаза, полиморфизм, монголоиды, европеоиды

FREQUENCY OF POLYMORPHISM OF ALA16VAL GENE SOD2 IN SAMPLES OF MONGOLOID AND CAUCASOID POPULATION, LIVING IN EASTERN SIBERIA

L.I. Kolesnikova, T.A. Bairova, O.A. Pervushina

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

The article presents the study of superoxide dismutase 2 gene polymorphism that plays an important role in antioxidant protection of an organism. We performed genetic typing in representatives of two ethnic groups of Eastern Siberia – Buryats (Mongoloid) and Russians (Caucasoid). Alleles frequencies among Russians were Ala = 0,492; Val = 0,508; among Buryats Ala = 0,343; Val = 0,657. We compared these frequencies between the populations from Russia and from abroad (according to the results of other researches).

Key words: superoxide dismutase, polymorphism, Mongoloid, Caucasoid

ВВЕДЕНИЕ

Окислительный стресс – это нарушение в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. На структуру и функцию белков, задействованных в регуляции окислительного стресса, может оказывать значимое влияние генетический полиморфизм. Функциональные полиморфизмы, приводящие к замене одной аминокислоты на другую, могут приводить к изменению белковой молекулы. Замены в различных доменах белка в зависимости от локализации могут изменять активность фермента, сродство с субстратом и специфичность белка. Вариативность нуклеотидной последовательности генов антиоксидантной системы может оказывать влияние на уровень окислительного стресса организма [10].

Окислительный стресс, как полагают, играет важную роль в патогенезе значительного числа заболеваний. Антиоксидантный фермент – супероксиддисмутаза – является важным компонентом клеточной защиты от окислительного стресса.

В клетке супероксиддисмутаза 2 локализована в митохондриальном матриксе. Ген *SOD2*, кодирующий данный фермент, расположен на хромосоме 6q25.3 и состоит из 5 экзонов [11]. Установлено, что на активность супероксиддисмутазы 2 оказывает влияние полиморфизм *Ala16Val* (401T > C) гена *SOD2*. Полиморфизм *Ala16Val*, приводящий к замене аланина на валин, локализован в участке, отвечающем за связывание с митохондрией для транспортировки фермента в митохондриальный матрикс. В митохондриальном матриксе этот участок расщепляется, и су-

пероксиддисмутаза переходит в активную форму [12]. Отмечено, что фермент, содержащий в этой позиции Валин (*Val*), трансформируется в митохондриальный матрикс медленнее, чем белок с содержащий аланин (*Ala*). Соответственно, у носителей аллеля *Val* и генотипа *Val/Val* накапливается супероксид в матриксе, что приводит к большей выраженности окисленных повреждений мтДНК [14].

Целью работы стало изучить распространенность аллелей и генотипов полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD2* в популяционных выборках монголоидов и европеоидов, проживающих на территории Восточной Сибири.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общую группу исследования составили 119 здоровых подростков из неродственных семей, возрастной диапазон – 14–17 лет (средний возраст – 15,24 ± 0,86 лет). При формировании выборки учитывалась этническая принадлежность и проживание пробанда в конкретном географическом регионе в течение не менее трех поколений. Из них было 65 подростков-европеоидов (подростки русской национальности) и 54 подростка-монголоида (подростки бурятской национальности). Все подростки и их родители родились и проживали на территории Иркутской области. В работе с группами подростков соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.)).

Образцы крови забирали из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (6% раствор этилен-

диаминтетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73). Препараты ДНК получали с использованием наборов «ДНК-сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) проводилась в автоматическом термоциклере «Терцик». Амплификацию проводили наборами реагентов для идентификации полиморфных маркеров SNP-экспресс-кардиогенетика (НПФ «Литех», Россия). Детекцию продуктов амплификации осуществляли в 3% агарозном геле, результаты электрофореза в геле визуализировались на фильтрате трансиллюминатора и документировались фотографированием.

Для обработки полученных результатов применялись методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США) (правообладатель лицензии – ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАН). Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Мы проанализировали частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена *SOD2* у 65 здоровых неродственных европеоидов и 54 индивидов, относящихся к монголоидам (табл. 1).

Таблица 1
Распределение аллелей и генотипов полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD2* в выборках европеоидов и монголоидов

Генотип	n	Частота генотипа	Частота аллелей
Европеоиды			<i>Ala</i> : 0,492*
<i>Ala/Ala</i>	18	0,277*	<i>Val</i> : 0,508
<i>Ala/Val</i>	28	0,431	$\chi^2 = 1,24$
<i>Val/Val</i>	19	0,292	df = 1; $p > 0,05$
Монголоиды			<i>Ala</i> : 0,343*
<i>Ala/Ala</i>	4	0,074*	<i>Val</i> : 0,657
<i>Ala/Val</i>	29	0,537	$\chi^2 = 1,99$
<i>Val/Val</i>	21	0,389	df = 1; $p > 0,05$

Примечание: * – $p < 0,05$.

Согласно полученным результатам генотипирования полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD2* в выборке европеоидов, частоты генотипов *Ala/Ala*, *Ala/Val* и *Val/Val* составляют 27,7 %, 43,1 % и 29,2 % соответственно. Частоты аллелей *Ala* – 0,492, *Val* – 0,508. В исследуемой группе монголоидов генотипы *Ala/Ala*, *Ala/Val* и *Val/Val* обнаружены в 7,4 %, 53,7 % и 38,9 % случаях, аллели *Ala* и *Val* встречаются с частотой 0,343 и 0,657 соответственно. В обеих выборках исследования наблюдаемая гетерозиготность не отличалась от ожидаемой, что соответствует равновесному распределению Харди – Вайнберга.

При сравнении частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD2* между европеоидами и монголоидами обнаружены статистически значимые различия. Так, аллель *Ala* в выборке европеоидов встречается на 15 % чаще, чем в группе монголоидов (0,492 против 0,343 соответственно; $\chi^2 = 4,82$; $p = 0,0282$). Таким образом, и генотип *Ala/Ala* у европеоидов встречается на 20 % чаще, чем у монголоидов (27,7 % против 7,4 % соответственно). Вместе с этим в выборке монголоидов распределение частот генотипов *Ala/Val* и *Val/Val* выше на 10 %, по сравнению с европеоидами ($\chi^2 = 6,76$; $p = 0,0093$).

Нами проведен анализ распространенности полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD2* в популяциях разных народов мира. Как представлено в таблице 2, распространенности аллелей полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD2* в изученных популяциях указывают на дифференциацию частотных характеристик аллеля *Ala*. Наибольшая частота встречаемости аллеля *Ala* зарегистрирована в популяции саамов, относящихся к финно-угорской ветви уральской языковой семьи, а наименьшая – у китайцев (монголоидная раса). Существуют также различия между частотами встречаемости аллелей у представителей европеоидной расы, представляющих три языковые группы балтийская (литовцы), финская (финны) и германская (шведы).

Таблица 2
Частоты аллелей полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD2* в разных популяциях мира

Популяция	N	<i>Ala</i>	<i>Val</i>	Авторы
Саамы	100	0,615*#	0,385	Sobkowiak A., Lianeri M., Wudarski M. et al.
Финны	100	0,475#	0,525	
Шведы	135	0,407	0,593	
Литовцы	103	0,563#	0,437	
Китайцы	38	0,303*	0,697	Собственные данные
Русские	65	0,492	0,508	
Буряты	54	0,343	0,657	

Примечание: * – $p < 0,05$ с русскими; # – $p < 0,05$ с бурятами.

При сопоставлении наших результатов с литературными данными выявлены статистически значимые различия по частотам встречаемости аллелей в популяции саамов с европеоидами (русскими) ($\chi^2 = 4,343$; $p = 0,037$) и монголоидами (бурятами) ($\chi^2 = 19,771$; $p = 0,000$).

По частоте встречаемости аллелей выборка европеоидов статистически значимо отличается от китайцев ($\chi^2 = 6,317$; $p = 0,012$). При этом индивиды, относящиеся к монголоидной расе, не имеют статистически значимых различий по частотам встречаемости аллелей (китайцы и буряты). Монголоиды (буряты) имеют статистически значимые различия по частоте встречаемости аллелей с европеоидными расами, такими, как финны ($\chi^2 = 4,494$; $p = 0,034$) и литовцы ($\chi^2 = 12,922$; $p = 0,000$).

Таким образом, на примере представленных данных прослеживается дифференциация частот полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD2* в разных популяциях мира. Частота встречаемости аллеля *Val* преобладает

над частотой встречаемости аллеля *Ala* у монголоидов, у европеоидов распространенность аллелей *Ala* и *Val* изучаемого полиморфизма равна. В группе монголоидов генотип *Val/Val* встречается чаще, чем в группе европеоидов. Новыми являются данные о распространенности частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD2* в популяционных выборках европеоидов и монголоидов, проживающих на территории Восточной Сибири.

Работа выполнена при поддержке гранта президента РФ «Ведущей научной школы» НШ-5646.2014.7

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Андреев Ю.А., Кушнарева Ю.Е., Старков А.А. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях // Биохимия. – 2005. – Т. 70, Вып. 2. – С. 246–264.
Andreev Yu.A., Kushnareva Yu.E., Starkov A.A. Metabolism of reactive oxygen species in mitochondria // Biochemistry. – 2005. – Vol. 70, Iss. 2. – P. 246–264. (in Russian)
2. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения // Бюлл. СО РАМН. – 2005. – № 4 (118). – С. 24–30.
Vorobyeva E.N., Vorobyev R.I. The role of free radical oxidation in the pathogenesis of cardiovascular diseases // Bull. SB RAMS. – 2005. – N 4 (118). – P. 24–30. (in Russian)
3. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Этногенетические маркеры антиоксидантной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4. – С. 166–171.
Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A. Ethnogenetic markers of antioxidant system // Bul. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4. – P. 166–171. (in Russian)
4. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В. и др. Особенности процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в разных этнических группах Восточной Сибири // Экология человека. – 2010. – № 2. – С. 26–29.
Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Dolgikh V.V. et al. Features of lipid peroxidation – antioxidant protection in different ethnic groups of Eastern Siberia // Human Ecology. – 2010. – N 2. – P. 26–29. (in Russian)
5. Колесникова Л.И., Даренская М.И., Долгих В.В. и др. Про- и антиоксидантный статус у подростков

тофов и европеоидов // Известия Самарского НЦ РАМН. – 2010. – Т. 12, № 1-7. – С. 1687–1691.

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.I., Dolgikh V.V. et al. Pro- and antioxidant status in Caucasoid and Tofalars adolescents // Proceedings of Samara Scientific Center RAS. – 2010. – Vol. 12, N 1-7. – P. 1687–1691. (in Russian)

6. Колесникова Л.И., Курашова Н.А. и др. Особенности антиоксидантной системы у подростков Восточной Сибири в зависимости от гендерной и этнической принадлежности // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 136–140.

Kolesnikova L.I., Kurashova N.A. et al. Features of antioxidant system in teenagers of Eastern Siberia depending on gender and ethnicity // Bul. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 136–140. (in Russian)

7. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. Окислительный стресс. – М.: Слово, 2006. – 566 с.

Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. Oxidative stress. – M.: Slovo, 2006. – 566 p. (in Russian)

8. Burton G.J., Jauniaux E. Oxidative stress // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 25 (3). – P. 287–299.

9. Fariss M.W., Chan C.B., Patel M. et al. Role of mitochondria in toxic oxidative stress // Mol. Interv. – 2005. – Vol. 5 (2). – P. 94–111.

10. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view // Nutr. Rev. – 2012. – Vol. 70 (5). – P. 257–265.

11. Landis G.N., Lemieux I., Pascot A., Couillard C. Superoxide dismutase evolution and life span regulation // Mech. Ageing Dev. – 2005. – Vol. 126 (3). – P. 365–379.

12. Rosenblum J.S., Gilula N.B., Lerner R.A. On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution // Proc. Nat. Acad. Sci. – 1996. – Vol. 93, N 9. – P. 4471–4473.

13. Sobkowiak A., Lianeri M., Wudarski M. et al. Manganese superoxide dismutase Ala-9Val mitochondrial targeting sequence polymorphism in systemic lupus erythematosus in Poland // Clin. Rheumatol. – 2008. – Vol. 27. – P. 827–831.

14. Sutton A., Imbert A., Igoudjil A. et al. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability // Pharmacogenet. Genomics. – 2005. – Vol. 15, N 5. – P. 311–319.

Сведения об авторах

Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, профессор, директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: 8 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической генетики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Первушина Оксана Александровна – младший научный сотрудник лаборатории клинической генетики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Information about the authors

Kolesnikova Lyubov Iljichina – corresponding member of RAMS, professor, director of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003, tel./fax: +7 (3952) 20-76-36, +7 (3952) 20-73-67; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Bairova Tatiana Ananjevna – M.D., head of the laboratory of clinical genetics of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Pervushina Oksana Aleksandrovna – junior research officer of the laboratory of clinical genetics of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Л.И. Колесникова¹, В.В. Долгих¹, Е.В. Беляева¹, Т.А. Астахова¹, В.В. Альбот²**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1-ГО ТИПА К АНГИОТЕНЗИНУ II У ДЕТЕЙ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)² ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (Иркутск)

В статье представлены результаты генотипирования образцов крови детей с гломерулонефритом и врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы, имеющих различный уровень артериального давления, на носительство генотипов и аллелей по A1166C-полиморфизму гена AGTR1 методом полимеразной цепной реакции. Сравнительный частотный анализ не выявил статистически значимых различий ни по частоте встречаемости генотипов ($\chi^2 = 3,74$; $df = 5$; $p = 0,39$), ни по частоте встречаемости аллелей ($\chi^2 = 4,28$; $df = 5$; $p = 0,31$). Таким образом, ассоциации данного полиморфизма с симптоматической артериальной гипертензией не обнаружено.

Ключевые слова: симптоматическая артериальная гипертензия, ген рецептора 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1)

POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN II ALFA-GENE OF THE 1ST TYPE IN CHILDREN WITH SECONDARY HYPERTENSIONL.I. Kolesnikova¹, V.V. Dolgikh¹, E.V. Belyaeva¹, T.A. Astakhova¹, V.V. Albot²¹ Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk)² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk)

The article presents the results of genetic typing of blood samples of children with glomerulonephritis and congenital abnormalities of the urinary system with different levels of blood pressure by A1166C-polymorphism of gene AGTR1 by the method of polymerase chain reaction. Comparative frequency analysis of genotypes ($\chi^2 = 3,74$; $df = 5$; $p = 0,39$) and alleles degrees of incidence ($\chi^2 = 4,28$; $df = 5$; $p = 0,31$) did not reveal statistically significant differences. Consequently, association of this polymorphism with secondary hypertension wasn't detected.

Key words: secondary hypertension, AGTR1 gene

В структуре вторичной артериальной гипертензии у детей на долю ренальной артериальной гипертензии приходится 70–80 % [2]. Чем младше ребенок, тем вероятнее, что причиной артериальной гипертензии является патология органов мочевыделительной системы [4]. В свою очередь заболевания почек являются наиболее частой причиной формирования вторичной артериальной гипертензии, которая определяет неблагоприятный прогноз основного заболевания [7].

В настоящее время артериальную гипертензию относят к мультифакториальным заболеваниям с участием большого числа генов, взаимодействующих с большим количеством внешних средовых факторов [8]. Известно, что главным регулятором сосудистого тонуса и уровня артериального давления является ренин-ангиотензиновая система, ферменты которой связаны последовательными реакциями [3]. В настоящее время структурные полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы активно изучаются [9, 11, 14]. Одним из таких генов является ген рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II AGTR1.

Ген AGTR1 локализуется на длинном плече 3-й хромосомы (3p21-25). Известно около 20 полиморфизмов гена AGTR1. Наиболее изученным является A1166C полиморфизм. При изучении структурного состояния этого гена было обнаружено, что в 3'-нетранслируемой области в 1166-м положении возможна точечная замена азотистого основания аденина (аллель A) на цитозин (аллель C). Данный

полиморфизм связан с функциональной активностью ангиотензиногена. Наличие C-аллеля приводит к повышенной экспрессии гена и образованию большего количества рецепторов. Продуктом AGTR1 гена является соответствующий фермент, который связывает ангиотензин II и передает сигналы вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечным клеткам, а именно: стимулирует синтез и секрецию альдостерона, снижает почечный кровоток, стимулирует высвобождение вазопрессина и тормозит образование ренина. В исследованиях, которые проводились в Англии, Голландии и Польши, была обнаружена ассоциация C/C генотипа гена AGTR1 с предрасположенностью к артериальной гипертензии [10, 12, 13]. Показано, что у носителей функционально ослабленного аллеля C повышен риск формирования эссенциальной артериальной гипертензии, однако данные о вкладе A1166C полиморфизма гена AGTR1 в формирование вторичной артериальной гипертензии малочисленны, что явилось основанием для проведения нашего исследования [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследования составил 131 ребенок с болезнями почек и различным уровнем артериального давления, пациент отделения нефрологии Иркутской государственной областной детской клинической больницы. В группе детей с гломерулонефритом 35 детей имели симптоматическую артериальную гипертензию и 26 были без гипертензии. В группе детей

с врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы 40 детей имели симптоматическую артериальную гипертензию и 30 были без гипертензии. Для подтверждения артериальной гипертензии детям проводился суточный мониторинг артериального давления с помощью монитора суточного автоматического измерения артериального давления BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Контрольную группу составили 48 практически здоровых детей без артериальной гипертензии и без патологии почек. Сравнимые группы детей сопоставимы по полу и возрасту.

Материалом для исследования *A1166C* полиморфизма гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II служила ДНК, выделенная из образцов венозной крови, смешанной с антикоагулянтом. Для выделения ДНК использовали наборы реагентов «ДНК-сорб-В» (изготовитель – ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», Россия). Для исследования *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1* амплификацию участков ДНК с последующей рестрикцией проводили методом полимеразной цепной реакции в автоматическом программируемом термоциклере («Терцик», Россия) с использованием диагностических наборов ООО «Центр молекулярной генетики» (Россия). Детекцию результатов ПЦР/ПДРФ-анализа проводили в 7% акриламидном геле (сток-раствор акриламид/бисакриламид 29 : 1). Результаты электрофореза анализировали в проходящем УФ-свете на приборе для визуализации и фотодокументирования электрофоретических гелей «GelDoc» («BioRad», USA).

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы Excel и пакета прикладных программ Biostat и STATISTICA, версия 6.1 (StatSoft Inc., США) (правообладатель лицензии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН). При анализе частотного распределения полиморфизмов генов все группы детей проверяли на соответствие фактического распреде-

ления генотипов частотам аллелей, исходя из закона генетического равновесия Харди – Вайнберга. При анализе различий между группами по качественным признакам использовали критерий χ^2 . Для оценки разницы долей использовали z-критерий. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне значимости 5 % ($p < 0,05$).

В работе с группами детей и подростков соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000, ред.)). Работу проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были исследованы частоты аллелей и генотипов *A1166C* полиморфизма гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II *AGTR1* в группах детей с гломерулонефритом и врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы, имеющих различный уровень артериального давления (рис. 1). Проверка на соответствие фактического распределения генотипов ожидаемому распределению выявила, что равновесие Харди – Вайнберга соблюдается во всех исследованных группах, за исключением группы детей с врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы без гипертензии ($\chi^2 = 4,28$; $df = 1$; $p < 0,05$).

Отклонение частот генотипов от равновесия Харди – Вайнберга в этой группе детей вызвано избытком носителей гомозиготных генотипов. Так, наблюдаемая и ожидаемая частота носителей *AA*-генотипа составляет 63,3 % и 56,2 % соответственно, наблюдаемая и ожидаемая частота носителей *CC*-генотипа – 13,3 % и 6,2 % соответственно. Уровень наблюдаемой гетерозиготности (23,3 %) ниже ожидаемой (37,5 %).

Частота встречаемости трех возможных генотипов – двух гомозиготных и гетерозиготного – распре-

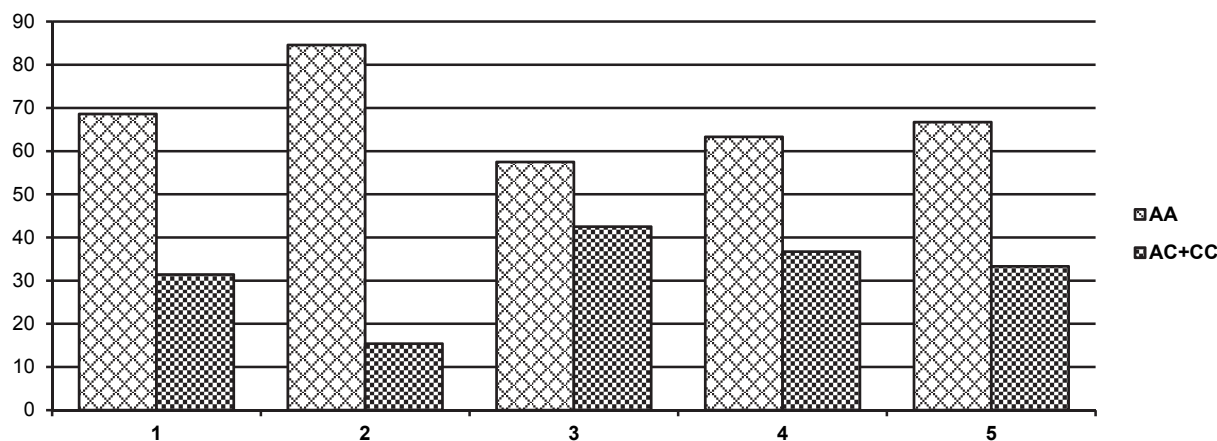


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов *AGTR1*-гена в группах детей: 1 – группа с гломерулонефритом и артериальной гипертензией; 2 – группа с гломерулонефритом без артериальной гипертензии; 3 – группа с врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы и артериальной гипертензией; 4 – группа с врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы без артериальной гипертензии; 5 – группа контроля.

делилась таким образом, что во всех группах детей преобладают носители гомозиготного АА-генотипа. Носители другого гомозиготного СС-генотипа в трех выборках детей наблюдались в единичных случаях, а в группе детей с гломерулонефритом без гипертензии и в группе детей с врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы и артериальной гипертензией отсутствовали. Поэтому носители гетерозиготного АС- и гомозиготного СС-генотипов были объединены в общую группу, т.к. и в том, и в другом присутствует функционально ослабленный С-аллель.

Сравнительный частотный анализ по А1166С-полиморфизму *AGTR1*-гена в исследованных группах детей не выявил статистически значимых различий ни по частоте встречаемости генотипов ($\chi^2 = 3,74$; $df = 5$; $p = 0,39$), ни по частоте встречаемости аллелей ($\chi^2 = 4,28$; $df = 5$; $p = 0,31$). Так, совокупная частота генотипов, содержащих функционально ослабленный С-аллель в группах детей с гломерулонефритом: с артериальной гипертензией и без неё – 31,4 %, и 15,4 %; в группах детей с врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы: с артериальной гипертензией и без неё – 42,5 % и 36,7 %. Частота С-аллеля в группах детей с гломерулонефритом: с артериальной гипертензией и без неё – 17,1 % и 7,7 %; в группах детей с врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы: с артериальной гипертензией и без неё – 21,2 % и 25 %. В сравниваемых группах детей наибольшие различия по частоте генотипов и аллелей получены между группами детей с гломерулонефритом. В группе с артериальной гипертензией частота носителей генотипов содержащих функционально ослабленный С-аллель более чем в 2 раза выше, а частота С-аллеля в 2,5 раза выше, по сравнению с группой детей без артериальной гипертензии. Тем не менее, различия между группами статистически не значимы как по частоте генотипов ($\chi^2 = 0,557$; $df = 1$; $p = 0,456$), так и по частоте аллелей ($\chi^2 = 0,132$; $df = 1$; $p = 0,716$).

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, А1166С-полиморфизм гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II *AGTR1* не имеет ассоциации с симптоматической артериальной гипертензией у детей с гломерулонефритом и врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы. Наши результаты согласуются с данными других исследователей, которые при изучении А1166С-полиморфизма гена *AGTR1* у детей и подростков, проживающих в Санкт-Петербурге, не выявили ассоциации этого полиморфизма с первичной артериальной гипертензией [6]. При этом в исследованиях проведенных среди взрослых пациентов была показана ассоциация А1166С-полиморфизма гена *AGTR1* с артериальной гипертензией. Так, при изучении частоты встречаемости различных вариантов *AGTR1* гена у молодых мужчин с артериальной гипертензией, проживающих в Северо-Западном регионе России, обнаружено статистически значимое увеличение частоты генотипа СС и уменьшение доли лиц с генотипом АА, по сравнению с группой здоровых лиц. Кроме этого, распространенность С-аллеля среди пациентов с гипертензией была значимо выше. Это

позволило авторам исследования предположить, что генотип СС, как и носительство аллеля С, может рассматриваться в качестве независимого фактора риска формирования артериальной гипертензии у молодых мужчин [1]. Это находит подтверждение в зарубежных работах [15]. Возможно, отличие результатов об ассоциированности А1166С-полиморфизма гена *AGTR1* с артериальной гипертензией объясняется различной частотой функционально ослабленного С-аллеля в разных возрастных группах пациентов с артериальной гипертензией, т.к. значение данного полиморфизма в формировании артериальной гипертензии подтверждается только в исследованиях, которые проводились среди взрослого населения.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Бойцов С.А. Молекулярная организация генов ангиотензин-превращающего фермента и рецепторов 1-го типа ангиотензина II и состояние региональной гемодинамики при артериальной гипертензии 1-й степени у молодых мужчин // Кардиология. – 2003. – № 5. – С. 37–41.
2. Boitsov S.A. Molecular organization of the genes of angiotensin-converting enzyme inhibitors and type 1 receptors of angiotensin II and state of regional hemodynamics at arterial hypertension of the 1st degree in young men // Cardiology. – 2003. – N 5. – P. 37–41. (in Russian)
3. Брызгунов И.П. Симптоматические артериальные гипертензии в практике педиатра. – М.: Медпрактика. – 2003. – 112 с.
4. Bryazgunov I.P. Secondary hypertension in pediatric practice. – M.: Medical Practice. – 2003. – 112 p. (in Russian)
5. Глотов А.С., Иващенко Т.Э., Образцова Г.И. и др. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензии у детей и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41, № 1. – С. 18–25.
6. Glotov A.S., Ivashchenko T.E., Obratsova G.I. et al. Dependence between the contraction of persistent hypertension in children and polymorphism of genes of the renin-angiotensin and kinin-bradykinin systems // Molecular Biology. – 2007. – Vol. 41, N 1. – P. 18–25. (in Russian)
7. Длин В.В., Игнатова М.С. Артериальная гипертензия ренального генеза у детей и подростков. Патогенез, диагностика и лечение. – М.: Оверлей, 2004. – 124 с.
8. Dlin V.V., Ignatova M.S. Arterial hypertension of renal genesis in children and adolescents. Pathogenesis, diagnostics and treatment. – M.: Overlay, 2004. – 124 p. (in Russian)
9. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Беляева Е.В., Шенин В.А. и др. Роль А1166С полиморфизма гена *AGTR1* в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 3 (79), Ч. 2. – С. 21–23.
10. Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Belyaeva E.V., Shenin V.A. et al. Role of A1166C polymorphism of

AGTR1 gene in realization of hypertension in children with glomerulonephritis // *Bul. ESSC SB RAMS*. – 2011. – Vol. 3 (79), P. 2. – P. 21–23. (in Russian)

6. Колобова О.Л. О гетерогенности маркеров риска развития первичной артериальной гипертензии у детей и подростков: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 112 с.

Kolobova O.L. On the heterogeneity of markers of risk of primary hypertension development in children and adolescents: candidate's of medical sciences thesis. – Saint-Petersburg, 2006. – 112 p. (in Russian)

7. Мартынов А.И. Многофакторность артериальной гипертонии // *Клинич. геронтология*. – 2002. – № 2. – С. 3–6.

Martynov A.I. Multifactorial arterial hypertension // *Clinical Gerontology*. – 2002. – Vol. 2. – P. 3–6. (in Russian)

8. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии // *Клинич. медицина*. – 2003. – № 1. – С. 8–12.

Puzyrev V.P. Genetics of arterial hypertension // *Clinical Medicine*. – 2003. – Vol. 1. – P. 8–12. (in Russian)

9. Barbalic M., Sraric-Juric T., Cambien F. et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19. – P. 837–842.

10. Henskens L.H., Spiering W., Stoffers H.E. et al. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms

on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 81–86.

11. Jiang X., Sheng H., Li J. et al. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – Vol. 23. – P. 176–181.

12. Jones A., Dhamrait S.S., Payne J.R. et al. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P. 500–506.

13. Nalogowska-Glosnicka K., Lacka B.I., Zychma M.J. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism is associated with the increased risk of pregnancy-induced hypertension // *Med. Sci. Monit.* – 2000. – Vol. 6. – P. 523–529.

14. Nishirino M., Matsunaga T., Yasuda K. et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and autonomic nervous system function in young healthy Japanese subjects // *J. Clin. Endocrin. Metabol.* – 2006. – Vol. 91. – P. 4676–4681.

15. Palatini P., Ceolotto G., Dorigatti F. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts development of hypertension and metabolic syndrome // *Am. J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 22. – P. 208–214.

Сведения об авторах

Колесникова Любовь Ильинична – член-корреспондент РАМН, профессор, директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и здоровья человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел./факс: 8 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Долгих Владимир Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач клиники ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и здоровья человека» СО РАМН (664047, г. Иркутск, ул. Дальневосточная, 67А; тел./факс: 8 (3952) 24-68-21; e-mail: clinica@irk.ru)

Беляева Елена Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клинической генетики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и здоровья человека» СО РАМН (e-mail: belyeva_irk@mail.ru)

Астахова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и здоровья человека» СО РАМН (e-mail: tatjana_astahova@mail.ru)

Альбот Вадим Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением нефрологии ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664022, г. Иркутск, б-р Гагарина, 4; тел: 8 (3952) 24-32-52; e-mail: sekretari@godkb.ru)

Information about the authors

Kolesnikova Lyubov Ilinichna – corresponding member of RAMS, professor, director of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003; tel./fax: +7 (3952) 20-76-36, +7 (3952) 20-73-67; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Dolgikh Vladimir Valentinovich – M.D., professor, chief physician of Clinic of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (tel.: +7 (3952) 24-68-21; e-mail: clinica@irk.ru)

Belyaeva Elena Vladimirovna – junior research officer of the laboratory of clinical genetics of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Astakhova Tatyana Aleksandrovna – candidate of medical science, senior research officer of the laboratory of pediatrics and cardiovascular pathology Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Albot Vadim Vladimirovich – candidate of medical science, head of the department of nephrology of Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (Gagarin bd., 4, Irkutsk, 664022; tel.: +7 (3952) 24-32-52; e-mail: sekretari@godkb.ru)

С.Н. Леонова

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Проведен сравнительный анализ изменений показателей минеральной плотности костной ткани у пациентов хроническим травматическим остеомиелитом с разными сроками сращения переломов голени, со сросшимися и несросшимися переломами. Установлена зависимость сроков сращения переломов от степени снижения минеральной плотности костной ткани на поврежденной конечности. На основании исследования системных и регионарных показателей минеральной плотности костной ткани разработаны способы прогнозирования регенерации костной ткани, позволяющие своевременно обнаружить нарушение процесса регенерации, определить примерные сроки сращения переломов и оценить эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: хронический травматический остеомиелит, минеральная плотность костной ткани, регенерация

CHANGE OF INDICES OF MINERAL DENSITY OF BONE TISSUE AT CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS

S.N. Leonova

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

Comparative analysis of changes of indices of mineral density of bone tissue in patients with chronic traumatic osteomyelitis with different terms of shin synostosis, with united and ununited fractures was performed. Dependence of synostosis terms on the degree of decrease of mineral density of bone tissue on injured extremity was determined. Basing on the study of system and regional indices of mineral density on bone tissue we developed methods of prediction of bone tissue regeneration that allow to reveal disorder in the regeneration process, determine approximate terms of synostosis and estimate effectiveness of the treatment.

Key words: chronic traumatic osteomyelitis, mineral density of bone tissue, regeneration

Известно, что одним из факторов, приводящих к неблагоприятным исходам лечения больных с переломами костей конечностей, является остеопороз [6, 7]. В результате травмы и иммобилизации конечности наряду с местным расстройством кровообращения, формируются локальные остеопоротические сдвиги, способствующие удлинению сроков сращения переломов [8, 10, 12]. Наиболее значимым в диагностике остеопороза является количественное исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [1, 9, 11, 13]. Предварительные результаты обследования пациентов с переломами длинных костей различной локализации позволили нам выявить наличие как системных, так и регионарных остеопоротических сдвигов [4, 5]. Было установлено, что при переломах, осложненных остеомиелитом, минеральная плотность костной ткани значительно ниже, чем у больных без гнойных осложнений переломов [3].

Цель исследования: изучить изменения показателей минеральной плотности костной ткани у больных хроническим травматическим остеомиелитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 58 пациентов, проходивших лечение в клинике ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН по поводу хронического травматического остеомиелита (ХТО) в течение 10 лет. Средний возраст пациентов – 38–39 лет, среди них мужчин было 46, женщин – 12. Некротический-гнойный (остеомиелитический) процесс и перелом локализовались в диафизарных

отделах костей голени. Больные с субтотальными и тотальными поражениями сегмента конечности не были включены в исследование. Исходя из того, что остеомиелитический процесс может протекать на фоне сросшегося и несросшегося перелома кости, все пациенты были разделены на две группы: первая группа – 33 пациента с переломами, которые не срослись к моменту поступления больного в клинику; вторая группа – 25 пациентов, у которых переломы голени срослись. При остеомиелите на фоне сросшихся переломов выполнялись различные виды санлирующих операций: некрсеквестрэктомия, резекция патологических очагов через краевой дефект или костнопластическим доступом [2]. Для достижения сращения перелома основным методом, используемым в клинике, являлся внеочаговый чрескостный остеосинтез (ЧКО) с санацией патологического очага.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) исследовали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре PIXI (LUNAR, США). Работа на денситометре осуществлялась согласно инструкции фирмы производителя с обязательной ежедневной калибровкой и самопроверкой аппарата. У каждого обследуемого проводили измерение МПКТ пяточной кости (правой и левой) и дистального отдела лучевой кости (правой и левой). МПКТ оценивали по абсолютным величинам (г/см²), при этом рассчитывался индекс минеральной плотности костной ткани (ИМПКТ) на трех интактных конечностях, равный среднему значению суммы

полученных величин, и показатель МПКТ на больной конечности. По изменению индекса МПКТ судили о системных изменениях, по показателю МПКТ на больной конечности – о локальных процессах в поврежденном сегменте. При величинах ИМПКТ меньше 0,417 г/см² диагностировали системный остеопороз, от 0,417 до 0,523 г/см² – системную остеопению, значения системного индекса более 0,523 г/см² показывали отсутствие системного изменения минеральной плотности костной ткани. Изменения МПКТ в пораженной конечности оценивали как регионарные по Т-критерию и абсолютному значению минеральной плотности костной ткани (г/см²) [5].

Статистическую обработку материала проводили по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Первым этапом был проведен анализ исходных показателей минеральной плотности костной ткани у 33 пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим остеомиелитом. В результате проведенного исследования было выявлено системное снижение МПКТ у 16 (48,5 %) пациентов: у 1 – остеопороз, у 15 – остеопения. Регионарное снижение МПКТ на поврежденной конечности наблюдалось у всех обследуемых пациентов: у 27 (81,8 %) – регионарный остеопороз, у 6 (18,2 %) – регионарная остеопения.

Для установления зависимости степени изменения системных и регионарных показателей МПКТ и сроков сращения переломов, все пациенты были разделены на две группы в зависимости от сроков сращения перелома. В первую группу вошли 15 человек, у которых сращение перелома наступило в срок до 6 месяцев (в среднем – 5,06 ± 0,27 месяцев) – благоприятное течение процесса регенерации, во вторую – 18 человек с более поздними сроками сращения (в среднем – 12,44 ± 0,99 месяцев) – неблагоприятное течение.

В таблице 1 приведены результаты исходных денситометрических данных у больных с переломами голени, осложненными хроническим остеомиелитом.

Выявлено, что у больных с благоприятным течением регенерации (срок сращения перелома – до 6 месяцев) системный показатель МПКТ достоверно не отличается от такового в группе с длительными сроками сращения. При сравнительном анализе показателей МПКТ на поврежденной конечности было выявлено, что в первой группе больных значения минеральной плотности достоверно выше, чем во второй, т. е. сроки сращения переломов голени, осложненных хроническим остеомиелитом, зависят от степени снижения МПКТ в поврежденной конечности.

На основании полученных данных о разнице показателей МПКТ в анализируемых группах больных был разработан «Способ прогнозирования замедленного сращения переломов костей голени, осложненных хроническим остеомиелитом» [10], позволяющий до начала лечения осуществить ранний и объективный прогноз замедленного сращения: при выявлении дооперационного показателя минеральной плотности пяточной кости выше 0,300 г/см² – прогнозировать благоприятное сращение перелома в срок до 6 месяцев, в остальных случаях прогноз сращения неблагоприятный. Данный способ позволяет своевременно выявить нарушение процесса регенерации и провести соответствующие лечебные мероприятия для сокращения сроков лечения.

Проведенные нами ранее исследования минеральной плотности костной ткани в процессе лечения больных с последствиями переломов бедра и голени позволили разработать «Способ прогнозирования регенерации костной ткани» [9]. Наиболее значимыми являлись показатели индекса МПКТ через 1,5 и 4,5 месяца от начала лечения. Согласно данному способу, при повышении индекса минеральной плотности костной ткани через 1,5 месяца после начала лечения более чем на 1 %, по сравнению с исходным – прогноз регенерации считается благоприятным, а сращение перелома наступает в срок до 6–7 месяцев. В случае, когда системный индекс через 1,5 месяца от начала лечения изменяется менее чем на 1 %, то сращение перелома наступает значительно позже. На рисунке 1 представлено графическое изображение динамики показателей МПКТ в процессе лечения на примере больных с переломами костей голени, осложненными хроническим остеомиелитом.

Использование данного способа в процессе лечения больных хроническим остеомиелитом позволило нам наряду с рентгенографией выполнять денситометрический контроль за процессом регенерации и проводить оценку эффективности проводимого лечения.

Вторым этапом исследования был проведен сравнительный анализ исходных показателей минеральной плотности костной ткани у больных остеомиелитом при сросшихся переломах голени и в группе, где переломы еще не срослись. В таблице 2 приведены результаты исследования системных и регионарных показателей МПКТ в группах больных ХТО. Средние значения абсолютных системных показателей МПКТ в анализируемых группах достоверно не отличались. Показатели МПКТ на пораженной конечности пациентов второй группы (со сросшимися переломами) были достоверно выше аналогичных

Таблица 1
Системные и регионарные показатели минеральной плотности костной ткани у больных с переломами костей голени, осложненными хроническим остеомиелитом, в зависимости от срока сращения перелома ($M \pm m$)

Группа	Индекс МПКТ (г/см ²)	МПКТ на больной конечности (г/см ²)
Группа с сроком сращения до 6 месяцев ($n = 15$)	0,525 ± 0,012	0,382 ± 0,01
Группа с сроком сращения более 6 месяцев ($n = 18$)	0,521 ± 0,02	0,223 ± 0,01
p	> 0,05	< 0,05

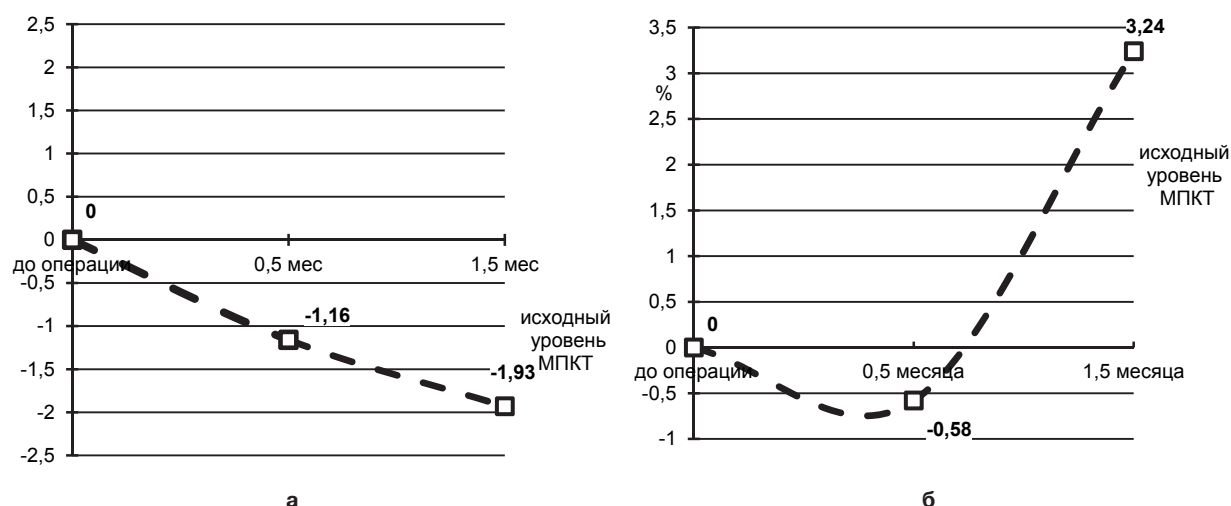


Рис. 1. Динамика показателей минеральной плотности костной ткани в процессе лечения больных с переломами костей голени, осложненными хроническим остеомиелитом: а – группа с неблагоприятным течением регенерации; б – группа с благоприятным течением регенерации.

Таблица 2
Системные и регионарные показатели минеральной плотности костной ткани у больных с несросшимися и сросшимися переломами костей голени, осложненными хроническим остеомиелитом ($M \pm m$)

Группа	Индекс МПКТ (г/см ²)	МПКТ на больной конечности (г/см ²)
Группа с несросшимися переломами ($n = 33$)	$0,522 \pm 0,019$	$0,293 \pm 0,0017$
Группа со сросшимися переломами ($n = 25$)	$0,496 \pm 0,17$	$0,387 \pm 0,009$
p	$> 0,05$	$< 0,05$

показателей МПКТ у больных с несросшимися переломами голени ($p < 0,05$), но оставались сниженными (соответствовали остеопорозу).

Полученные результаты показали, что для достижения сращения перелома кости важную роль играет повышение МПКТ на пораженной конечности. Сохраняющиеся регионарные остеопоротические нарушения у больных с переломами конечностей способствуют развитию и поддержанию остеомиелитического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования минеральной плотности костной ткани у больных хроническим травматическим остеомиелитом позволили установить, что сроки сращения переломов зависят от степени снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на поврежденной конечности. На основании исследования системных и регионарных показателей МПКТ нами разработаны способы прогнозирования регенерации костной ткани, позволяющие своевременно обнаружить нарушение процесса регенерации и определить примерные сроки сращения переломов. Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что развивающийся после травмы регионарный остеопороз в поврежденной конечности является важным звеном не только патогенеза нарушения сращения переломов, но и развития и поддержания некротически-гнояного процесса в костной ткани. Динамическое исследование минеральной плотности костной ткани у больных хроническим остеомиелитом длинных костей может быть использовано для

контроля за эффективностью лечения. Патогенетически целесообразным является создание оптимальных местных условий для купирования остеомиелита и сращения перелома кости.

Таким образом, изучение изменений минеральной плотности костной ткани у наиболее сложной категории больных хроническим травматическим остеомиелитом играет очень важную роль для практического здравоохранения, так как способствует выявлению остеопоротических нарушений, позволяет осуществить прогнозирование процесса регенерации и сроков сращения переломов, оценить эффективность того или иного метода лечения, а также поможет избежать неудовлетворительных результатов и разработать новые методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Вроньски С., Барчиньски А., Войчеховски П. Денситометрическое исследование в оценке костного регенерата при удлинении нижних конечностей методом Г.А. Илизарова // Тез. докл. научн.-практ. конф. «Новые технологии в медицине». – Курган, 2000. – С. 173.
2. Wroński S., Barczyński A., Wojciechowski P. Densitometry at the estimation of bone regenerate at the lengthening of lower extremities using Ilizarov's method // Scientific Conference Abstracts "New technologies in medicine". – Kurganm 2000. – P. 173. (in Russian)
3. Житницкий Р.Е., Виноградов В.Г., Шапурма Д.Г. Хронический травматический остеомиелит длинных костей. – Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1989. – 108 с.

Zhitnitskiy R.E., Vinogradov V.G., Shapurma D.G. Chronic traumatic osteomyelitis of long bones. – Irkutsk: Publishing House of Irkutsk University, 1989. – 108 p. (in Russian)

3. Леонова С.Н. Патогенетическое обоснование комплексного лечения неосложненных и осложненных переломов длинных костей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2002. – 24 с.

Leonova S.N. Pathogenetic ground of complex treatment of non-complicated and complicated fractures of long bones: medical candidate's thesis. – Irkutsk, 2002. – 24 p. (in Russian)

4. Леонова С.Н. Способ прогнозирования регенерации костной ткани // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 2, № 6. – С. 46–49.

Leonova S.N. Method of prediction of bone tissue regeneration // Bull. ESSC SB RAMS. – 2002. – Vol. 2, N 6. – P. 46–49. (in Russian)

5. Леонова С.Н., Золотарев А.В. Системные и регионарные изменения минеральной плотности костной ткани у больных хроническим гематогенным и травматическим остеомиелитом длинных костей // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 4. – С. 52–54.

Leonova S.N., Zolotarev A.V. System and regional changes of mineral density of bone tissue in patients with chronic hematogenous and traumatic osteomyelitis of long bones // Bull. ESSC SB RAMS. – 2003. – N 4. – P. 52–54. (in Russian)

6. Леонова С.Н., Малышев В.В. Механизмы нарушения процесса регенерации при хроническом травматическом остеомиелите // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2009. – № 4. – С. 13–16.

Leonova S.N., Malyshev V.V. Mechanisms of disorder of the regeneration process at chronic traumatic osteomyelitis. – 2009. – N 4. – P. 13–16. (in Russian)

7. Леонова С.Н., Рехов А.В., Каめка А.Л. Факторы риска развития репаративных осложнений у больных с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом // Инфекции в хирургии. – 2012. – Т. 10. – № 4. – С. 38–43.

Leonova S.N., Rekhov A.V., Kameka A.L. Risk factors of development of reparative complications in patients with shin bones fractures complicated with chronic traumatic osteomyelitis // Infections in Surgery. – 2012. – Vol. 10. – N. 4. – P. 38–43. (in Russian)

8. Миронов С.В., Родионова С.С. Остеопороз как одна из проблем травматологии и ортопедии // Сб. «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». – М., 2000. – С. 2–3.

Mironov S.V., Rodionova S.S. Osteoporosis as one of the problems of traumatology and orthopedics // Coll. "Problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics. – Moscow, 2000. – P. 2–3. (in Russian)

9. Способ прогнозирования регенерации костной ткани: пат. 2238039, Рос. Федерация, МПК7 А61 В 8/№ 00 / Леонова С.Н., Новичкова Т.В.; заявитель и патентообладатель ГУ НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН. – № 2001117559/14; заявл. 22.06.2001; опубл. 20.10.2004, Бюл. № 29. – 1 с.

Method of prediction of bone tissue regeneration: Patent RU 2238039: Int. Cl. A 61 B 8/00 / Leonova S.N., Novichkova T.V.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS. – № 2001117559/14, date of filing 22.06.2001, date of publication 20.10.2004, Bull. 29. – 1 p. (in Russian)

10. Способ прогнозирования замедленного сращения переломов костей голени, осложненных хроническим остеомиелитом: пат. 2309667, Рос. Федерация, МПК7 А61 В 5/0295 А61 В 6/00 / Леонова С.Н., Рехов А.В., Цысляк Е.С., Данилов Д.Г.; заявитель и патентообладатель ГУ НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН. – № 2005103064/14; заявл. 07.02.2005; опубл. 10.11.2007, Бюл. № 31. – 1 с.

Method of prediction of delayed union of shin bones fractures complicated with chronic osteomyelitis: Patent RU 2309667: Int. Cl. 7 A 61 B 5/0295 A 61 B 6/00 / Leonova S.N., Rekhov A.V., Tsyslyak E.S., Danilov D.G.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS. – № 2005103064/14, date of filing 07.02.2005, date of publication 10.11.2007, Bull. 31. – 1 p. (in Russian)

11. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality life // Am. J. of Med. – 1997. – N 18. – P. 12–17.

12. Rubka V., Richtr M. Errors and Complications of External Skeletal Fixation // Minerva Orthoped. – 1989. – Vol. 40, N 8. – P. 441–442.

13. Schott A.M., Weill-Engerer S., Haus D. et al. Ultrasounds discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density // J. Bone Miner. Res. – 1995. – Vol. 10. – P. 243–249.

Сведения об авторах

Леонова Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, заведующая ортопедическим отделением клиники ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-75; e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru)

Information about the authors

Leonova Svetlana Nikolaevna – candidate of medical science, leading research officer of scientific-clinical department of traumatology, head of orthopedic department of clinics of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (Bortsov Revolutsii str., 1, Irkutsk, 664003; tel.: +7 (3952) 29-03-75; e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru)

В.В. Павлов¹, М.М. Кичкина²**ТРАВМАТИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНА СЛУХА У ШАХТЁРОВ ПОСЛЕ ВЗРЫВА
МЕТАНО-ВОЗДУШНОЙ СМЕСИ В ПОДЗЕМНЫХ ВЫРАБОТКАХ**¹ ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России (Новокузнецк)² МБЛПУ «Городская клиническая больница № 1» г. Новокузнецка (Новокузнецк)

Целью исследования являлось выявление особенностей повреждений органа слуха при взрывной шахтовой травме и оценка эффективности комплекса проводимых лечебных мероприятий на протяжении длительного времени.

Проведено исследование слуха у шахтеров, пострадавших от взрывов метано-воздушной смеси на шахте ОАО «Распадская» в г. Междуреченске Кемеровской области. При первичном обследовании выявлены нейросенсорная тугоухость различной степени выраженности, посттравматические отиты с разрывом барабанной перепонки, односторонняя глухота, термические ожоги ушных раковин. Всем пострадавшим проведено комплексное лечение, включающее противоневритную терапию, при необходимости – местное противовоспалительное лечение. В качестве сравнения обследована группа шахтёров, статистически достоверно не отличавшихся по возрасту, условиям работы и стажу.

Травматические повреждения органа слуха у шахтёров после взрыва метано-воздушной смеси в подземных выработках составляют 75 ± 3,6 %. Во время острого периода многие пострадавшие шахтеры могут недостаточно серьезно относиться к слуховой дисфункции на фоне другой, более выраженной, патологии. Раннее аудиологическое обследование пострадавших шахтеров с соблюдением всех правил, особенно маскировки, позволяет суверенностью выявить острую посттравматическую нейросенсорную тугоухость и глухоту. Терапия тугоухости и патологии среднего уха должна начинаться как можно раньше, чтобы добиться положительного стойкого результата в улучшении и стабилизации слуха. Длительное динамическое наблюдение, контроль слуха, противоневритная терапия с индивидуальным подходом, должна быть продолжена даже при стабилизации уровня потери слуха.

Ключевые слова: особенности повреждений органа слуха, взрывная шахтовая травма

**TRAUMATIC INJURIES OF THE ORGAN OF HEARING IN MINERS AFTER EXPLOSION
OF METHANE-AIR MIXTURE IN UNDERGROUND OPENINGS**V.V. Pavlov¹, M.M. Kichkina²¹ Novokuznetsk State Institute of Physicians' Advanced Training, Novokuznetsk² Novokuznetsk Municipal Clinical Hospital № 1, Novokuznetsk

The objective of the work was to reveal the peculiarities of damage of the hearing organ at mine explosive trauma and to evaluate the effectiveness of the complex of the procedures during a long period of time.

The testing of hearing was conducted in miners who suffered from explosions of methane-air mix on Raspadskaya mine in Mezhdurechensk of Kemerovo region. During the primary examination sensorineural hearing loss of various severity, post-traumatic otitis with rupture of tympanic membrane, unilateral deafness, thermal burns of ear auricles were revealed. All the injured had complex treatment including anti-neuritis therapy, and local anti-inflammatory treatment if necessary. Comparison group included miners who didn't significantly differ by age, working conditions and length of service.

Traumatic injuries of the organ of hearing in miners after explosion of methane-air mixture at underground workings occur in 75 ± 3,6 % of cases. During the acute period many injured miners may not be serious enough about the auditory dysfunction on the background of another more expressed pathology. Early audiologic examination of injured miners with observance of all the rules, especially the rules of disguise allows to reveal acute posttraumatic sensorineural hearing loss and deafness. Therapy of hearing loss and middle ear pathology should begin as early as possible to achieve positive firm effect in improving and stabilizing of the hearing. Long-term dynamic monitoring, control of hearing, anti-neuritis therapy with an individual approach should be continued even after stabilization of the level of hearing loss.

Key words: peculiarities of hearing organ damage, mine explosive trauma

ВВЕДЕНИЕ

В 2013 году Кузбасс вновь преодолел 200-миллионный рубеж, добыв 203 млн. тонн угля, превысив тем самым на 1,5 млн. тонн показатели 2012 г. С приростом к 2012 г. сработали ОАО «ОУК «Южкузбассуголь» (+ 1,7 млн. тонн), ОАО «СУЭК-Кузбасс» (+ 1,6 млн. тонн), ОАО «Кузбасская топливная компания» (+ 1,4 млн. тонн), ОАО «УК Южный Кузбасс» (+ 1,0 млн. тонн), ЗАО «Распадская угольная компания» (+ 0,8 млн. тонн). Количество шахтерских бригад-миллионеров в Кузбассе уже приближается к двум десяткам, производительность труда неуклонно растет. Если в 2011 г.

она составляла 203 тонны на человека в месяц, то в 2012 г. – уже 206 млн. тонн. Сейчас на территории Кемеровской области действуют 120 угледобывающих предприятий, в том числе 63 шахты и 57 разрезов, и 42 углеперерабатывающих предприятия. Их производственная мощность оценивается в 245 млн. тонн по добыче и 166 млн. тонн – по переработке. В отрасли работают 109 тысяч человек. При этом условия труда рабочих угледобывающих предприятий Кузбасса относятся к категории взрывоопасных производств, что определяется, с одной стороны, высокой метановой обогащенностью вырабатываемых угольных пластов

шахт (с объемом выброса от 3 до 20 м³ в минуту), а с другой – нередко возникающей критической концентрации метано-воздушной смеси (при «залповых» выбросах), которая неизбежно сопровождает сам технологический процесс добычи твердого топлива [1]. Взрывы метана и подземные пожары составляют 3,7 % от общего числа аварий, но они практически всегда приводят к тяжелым групповым поражениям пострадавших. Взрыв метано-воздушной смеси протекает по типу вакуумного взрыва с формированием специфических повреждающих факторов. Разрушительная сила взрыва метано-воздушной смеси определяется как количеством реагирующих между собой субстратов и полнотой окисления продуктов горения, так и характером, конфигурацией и объемом воздушного пространства, в котором происходит взрыв. Надо полагать, что величина избыточного давления, которое создает ударная волна, действует по аналогии с газами порохового заряда, которые и придают снаряду кинетическую энергию. При этом пострадавшие отбрасываются на окружающие предметы, орудия, средства производства либо поражаются таковыми вследствие разрушения их взрывной волной. Сила взрывной волны такова, что способна вызывать обрушения, завалы в горных выработках, существенно осложняя не только поиск, эвакуацию пострадавших, но, самое главное, увеличивая период их вынужденной изоляции в очаге техногенной аварии [6]. Для открытых пространств считается установленным тот факт, что мощность и ударная сила газовой волны уменьшается на величину, равную квадрату расстояния удаления от эпицентра взрыва [2, 3, 6]. При взрывах в ограниченных пространствах этой линейной зависимости нет, что обуславливает больший бароповреждающий эффект газовой волны на органы шахтеров, находящихся далеко от эпицентра. Кроме того, ударная газовая волна несет в своем составе «раскаленные» микрочастицы воды, которые вызывают термическое поражение открытых участков тела у пострадавших. Механизм образования взрывной волны происходит за счет резкого расширения газов в очаге возгорания под действием высокой температуры. При этом повышенное содержание водорода в окружающей среде создает опасность для повторного, но уже более мощного вакуумного взрыва, возможного при условии дополнительного поступления кислорода и наличия открытого огня. В совокупности они и формируют повреждающие факторы: взрывную волну и повышение температуры окружающей среды, а как следствие – различные физические и механические повреждения органов и систем, баро- и термотравмы воздухоносных путей, уха и кожных покровов у пострадавших [5].

Госгортехнадзором РФ утверждены Правила безопасности при выполнении всех технологических процессов и Инструкции применения различных средств и способов предотвращения проявления опасных факторов. Однако взрывы метано-воздушной смеси и пожары в результате самовозгорания угля в шахтах продолжают, что свидетельствует о том, что или эти правила не выполняются в полной мере, или их выполнение не позволяет обеспечить безопасность работ [4].

В мае 2010 г. на одной из самых крупных шахт в мире ОАО «Распадская» произошло два взрыва метана, которые специалисты называют самыми масштабными в постсоветской России. После первого взрыва около 360 шахтёров оказались заблокированными под землёй, спустя несколько часов произошел второй взрыв, оставивший шахту без воздуха и разрушивший даже часть наземных построек. В эпицентре взрыва метана погиб и пропал без вести 91 человек. Работавшим на более удалённом расстоянии шахтёрам удалось спастись.

Цель исследования: выявить особенности повреждений органа слуха при взрывной шахтовой травме и оценить эффективность комплекса проводимых лечебных мероприятий на протяжении длительного времени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены клинические наблюдения за 141 шахтером, пострадавшим при взрыве метано-воздушной смеси на шахте ОАО «Распадская» (г. Междуреченск, Кемеровская область) 8–9 мая 2010 г. Сведения о количестве пострадавших в результате взрыва предоставлены администрацией предприятия. Работа представляет собой двухэтапное аналитическое исследование. Отбор пациентов для планируемого исследования проводился, согласно разработанным критериям включения и исключения. В исследование на первом этапе включены все шахтеры, пострадавшие во время взрыва метано-воздушной смеси в подземных выработках, независимо от пола, возраста, стажа работы, профессиональной принадлежности. Пациенты, включенные в исследовательскую работу, подписывали информированное добровольное согласие на обследование слуховой функции. Во второй этап исследования включены 126 шахтёров, продолживших работать на шахте, за исключением 15 пострадавших, уволившихся с предприятия по разным причинам сразу после аварии, в том числе и по состоянию здоровья.

Среди пострадавших шахтеров мужчин – 134 (95 ± 1,8 %), женщин – 7 (5 ± 1,8 %). Представителей рабочих специальностей – 126 человек (89,4 ± 2,5 %), инженерно-технических работников – 15 человек (10,6 ± 2,5 %). Основные рабочие специальности: проходчик, машинист горновыемочных машин, электрослесарь подземный, горнорабочий очистного забоя, горнорабочий подземный. Женщины трудились мотористами вентиляционных установок, бункеровщиками, ствольными. Среди пострадавших люди разных возрастных категорий – от 19 до 60 лет. 131 пострадавший – в возрасте от 21 до 50 лет (93,2 ± 2,1 %), т. е. специалисты наиболее квалифицированные и трудоспособные. Сразу после взрывов на место аварии прибыли спасатели ВГСЧ и МЧС, машины скорой помощи с медицинскими работниками, пожарные части. Все пострадавшие шахтеры после выведения из шахты получали неотложную помощь, а затем доставлялись в ЦГБ г. Междуреченска. Учитывая поступившую информацию, все клинические больницы близлежащих городов, клинические реабилитационные центры, клиники Москвы готовы были принять

пострадавших шахтеров в первые сутки после аварии. В длительном стационарном лечении нуждались 109 человек ($78 \pm 3,5 \%$). В первые же сутки пострадавшие шахтеры были осмотрены специалистами разных специальностей, выставлялся комбинированный диагноз, назначалась терапия с учетом, в первую очередь, той патологии которая угрожала жизни: отравление угарным газом, различные травмы, ожоги, шоковые состояния. Пострадавших шахтеров, имеющих легкие травмы, без угрозы для жизни было 32 человека ($22 \pm 3,5 \%$). После госпитализации и клинического обследования в течение 3 дней они получали инфузионную терапию, спазмолитики, анальгетики, антигипоксанта, гипотензивные и седативные препараты, инъекции ацизола, физиопроцедуры. Дальнейшее лечение проходило амбулаторно, под контролем терапевта, оториноларинголога, психолога. Пострадавшие шахтеры, состояние которых требовало более длительного лечения, после получения экстренной помощи в отделениях неотложной терапии, распределялись по разным отделениям с учетом доминирующей патологии: травматология, неврология, ортопедия, ожоговое отделение, пульмонология, кардиология, оториноларингология. Психолог, а порой и психиатр, принимали участие в комплексном лечении пострадавших шахтеров. Амбулаторные и стационарные пациенты при стабилизации общего состояния направлялись на консультацию к сурдологу для более детального обследования слуховой функции, коррекции лечения с учетом получаемой терапии, доминирующей патологии после травмы. Большинство жалоб в острый период после травмы касались патологии, связанной с интоксикацией угарным газом и продуктами горения, травмой головы (цефалгия, головокружение, тошнота, слабость), ожогами верхних дыхательных путей и патологией бронхолегочной системы (кашель, осиплость голоса, першение в горле, одышка), перенесенным стрессом (страх, тревога, плаксивость, раздражительность, нарушение сна). Жалобы на снижение слуха предъявлялись при существенной его патологии (II, II-III, III степени тугоухости). При первичном обследовании патология органа слуха выявлена у 106 ($75 \pm 3,6 \%$), из них у 63 ($45 \pm 4,1 \%$) – нейросенсорная тугоухость различной степени выраженности, у 9 ($6,4 \pm 2,0 \%$) – посттравматические отиты с разрывом барабанной перепонки, у 2 ($1,6 \pm 1,0 \%$) – односторонняя глухота, у 32 ($22 \pm 3,5 \%$) – термические ожоги ушных раковин.

В острый период наблюдения или при отрицательной динамике слуховой функции у пострадавших шахтеров проводили стационарное лечение с фармакотерапией, включающей в себя глюкокортикоиды (дексаметазон); препараты, улучшающие внутрисосудистый компонент микроциркуляции (реополиглюкин); витаминные комплексы (мильгамма, аскорбиновая кислота); антиоксиданты и антигипоксанта (цитохром С, актовегин); ангиопротекторы (кавинтон); ноотропы (пирацетам); средства, влияющие на тканевой обмен (церебролизин); вестибулотики (препараты на основе беттагистина). Дополнительно рекомендовалась гипербарическая оксигенация, иглорефлексотерапия, транскраниальная электро-

стимуляция, санаторно-курортное лечение. Часть пострадавших шахтеров (27 ($19 \pm 3,3 \%$) человек) были впервые обследованы нами только на профилактическом ежегодном медицинском осмотре (через 6 месяцев) ввиду тяжести их состояния в момент травмы и последующего нахождения на лечении в других регионах Российской Федерации (при этом проводился анализ выписных эпикризов из лечебных учреждений). При выявлении патологии органа слуха у них назначалась терапия с последующим аудиологическим контролем в сурдологическом кабинете.

На втором этапе исследования наблюдение и лечение пострадавших шахтеров продолжено на протяжении последующих 3 лет (проводилась тональная пороговая аудиометрия, надпороговая аудиометрия, импедансная аудиометрия, исследование проходимости слуховых труб). В качестве группы сравнения обследовали 107 шахтеров, не подвергавшихся воздействию взрыва метано-воздушной смеси в подземных выработках, при этом они статистически достоверно не отличались по возрасту, условиям работы и стажу ($p = 0,166$; $p = 1,000$). Основные профессиональные вредности в обеих группах: производственный шум при проведении подземных работ; общая и локальная вибрация; угольная пыль и изменения температуры внешней среды. Если шум в ушах и нарушение разборчивости речи в острый период мало беспокоили пострадавших шахтеров, то в отдаленный период наблюдения предъявляемые жалобы изменили свою направленность. При исчезновении угрозы жизни появилось желание улучшить качество жизни. Увеличилось количество жалоб на снижение слуха (с $36 \pm 4,0$ до $42 \pm 4,1 \%$), значительно больше стали беспокоить нарушение разборчивости речи (с $19 \pm 3,3$ до $31 \pm 3,8 \%$), шум в голове и ушах (с $19 \pm 3,3$ до $49,9 \pm 4,2 \%$). Значительно меньше стало жалоб на головную боль, головокружения, глоточную патологию. Даже количество жалоб, связанных со стрессом, уменьшилось до $11,9 \pm 2,7 \%$. Оценка эффективности проведенного ранее лечения слуховой функции у пострадавших шахтеров за период динамического наблюдения основывалась на субъективной оценке слуха, динамике ушного шума, изменения разборчивости речи со стороны самого пациента и аудиологического обследования в динамике после лечения.

Статистические вычисления проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 10.0.1011.0, StatSoft, Inc., США; лицензионное соглашение № SN AXAAR207P396130FA-0). Вычисляли уровень статистической значимости p . Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За три года за счёт выздоровления увеличилось количество пациентов без патологии слуховой функции – с $24,8 \pm 3,8$ до $42,1 \pm 4,4 \%$. Острые тубоотиты после острой акубаротравмы купировались. Только у $2,4 \pm 1,3 \%$ пострадавших шахтеров в отдаленный период наблюдались хронические саппингиты с легкой степенью кондуктивной тугоухости на фоне искривления носовой перегородки. Острые посттравматические перфорации барабанных перепонки ($6,4 \pm 2,1 \%$),

зарубцевались в адгезивные отиты и тимпаносклероз без патологии слухового нерва ($2,4 \pm 1,3 \%$) и с легкой патологией слухового нерва ($3,2 \pm 1,5 \%$). У двух пострадавших шахтеров сохраняются стойкие перфорации на барабанных перепонках (от предложенной операции – тимпанопластики – воздерживаются). Неизменным осталось число пострадавших шахтеров с односторонней глухотой и легкой нейросенсорной тугоухостью на второе ухо ($1,6 \pm 1,1 \%$). До аварии, по данным карт медицинских осмотров, легкая степень тугоухости фиксировалась у 10 человек ($7 \pm 2,2 \%$). В отдаленный период наблюдения количество пострадавших шахтеров с нейросенсорной тугоухостью разной степени составило $48,4 \pm 4,4 \%$. На фоне проводимого лечения изменилась структура степени тугоухости у пострадавших шахтеров: количество умеренной степени нейросенсорной тугоухости незначительно уменьшилось – с $12,1 \pm 4,1$ до $10,3 \pm 3,8 \%$; а количество случаев легкой степени нейросенсорной тугоухости увеличилось с $24,1 \pm 5,4$ до $31,7 \pm 5,9 \%$. Возросло число пострадавших шахтеров со значительной степенью нейросенсорной тугоухости – с $1,4 \pm 1,4$ до $6,8 \pm 3,2 \%$, что привело к утрате ими специальности, и, как следствие, к увольнению с работы. Данные пациенты имели травму головы в анамнезе и ретрокохлеарную патологию слухового нерва. Положительным моментом лечения можно считать тот факт, что процент пациентов с легкой степенью нейросенсорной тугоухости (11–20 дБ потери слуха на основные речевые частоты) увеличился, а с умеренной степенью (21–30 дБ потери слуха на основные речевые частоты) – уменьшился. Люди с легкой патологией слуха часто не замечали эти изменения в бытовом общении. Но такие пострадавшие шахтеры также требовали динамического наблюдения и периодического их лечения для стабилизации слуховой функции.

В контрольной группе патология слуха выявлена у 23 шахтеров ($21,3 \pm 3,9 \%$). Наибольшее количество нейросенсорной тугоухости находилось в возрастной группе 51–60 лет – 14 человек (13 %). Легкая (I–II) степень тугоухости наблюдалась у 13 шахтеров ($12 \pm 3,1 \%$). Ухудшение слуха за период наблюдения по аудиологическому обследованию наступило у 10 человек ($9,3 \pm 2,8 \%$) в пределах той же степени (порядка 5 дБ на речевые частоты). В контрольной группе патология слуховой функции больше выражена у шахтеров старших возрастных групп, имеющих стаж работы во вредных условиях более 15 лет. В группе сравнения случаев резкого ухудшения слуха с потерей специальности и выведения из шахты не было. Шахтеры контрольной группы со сниженным слухом также получали противоневритную терапию один раз в год, шахтеры с незначительной отрицательной динамикой – один раз в год и дополнительно витаминные комплексы в весеннее время на здравпункте предприятия. Большое внимание в обеих группах уделялось состоянию сопутствующих заболеваний. Проводилось своевременное их лечение.

В отдаленный период наблюдения $57,9 \pm 4,4 \%$ пострадавших шахтеров имеют патологию слуха, которая снижает качество их жизни, что значительно

выше, чем в группе сравнения – $21,3 \pm 3,9 \%$ ($Z = 5,325$; $p = 0,001$). У каждого из пострадавших позади серьезная психотравма, остались последствия в разной степени выраженности от воздействия других поражающих факторов взрыва.

ВЫВОДЫ

1. Травматические повреждения органа слуха у шахтеров после взрыва метано-воздушной смеси в подземных выработках составляют $75 \pm 3,6 \%$.

2. Во время острого периода многие пострадавшие шахтеры могут недостаточно серьезно отнестись к слуховой дисфункции на фоне другой, более выраженной патологии.

3. Раннее аудиологическое обследование пострадавших шахтеров с соблюдением всех правил, особенно маскировки, при разном уровне слуха на ушах позволяет с уверенностью выявить острую посттравматическую нейросенсорную тугоухость и глухоту.

4. Терапия тугоухости и патологии среднего уха должна начинаться как можно раньше, чтобы добиться положительного стойкого результата в улучшении и стабилизации слуха. Длительное динамическое наблюдение, контроль слуха, противоневритная терапия с индивидуальным подходом должны быть продолжены даже при стабилизации уровня потери слуха.

5. У $6 \pm 2,1 \%$ пострадавших шахтеров через 1,5–2 года наступает феномен «крикета», когда, несмотря на проводимые лечебные мероприятия, слуховая функция резко ухудшается, что приводит к потере специальности и выведению из шахты.

6. Поражение органа слуха у шахтеров при взрывной шахтовой травме, не являясь угрожающим жизни повреждением в момент травмы, со временем становится одной из основных причин снижения качества жизни, уровня социального общения (за счёт тугоухости) с возможной потерей специальности и с дорогостоящей реабилитацией в виде регрессных выплат и слухопротезирования.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Антипов В.Н., Лушникова Ю.В., Скаков И.А. К вопросу о взрывах метана в угольных шахтах // Безопасность труда в промышленности. – 2011. – № 1. – С. 59–61.

Antipjev V.N., Lushnikova Yu.V., Skakov I.A. To the question of the explosions of methane in coal mines // Labor Safety in Industry. – 2011. – N 1. – С. 59–61. (in Russian)

2. Глазников Л.А., Гофман В.Р. Острая акубаротравма слуховой и вестибулярной систем. – СПб.: ВМедА, 1996. – 72 с.

Glaznikov L.A., Gofman V.R. Acute acoustic barotrauma of the auditory and vestibular systems. – St. Petersburg: Military Medical Academy, 1996. – 72 p. (in Russian)

3. Егоров С.В. Перилимфатические фистулы лабиринта как причина кохлео-вестибулярных расстройств в отдалённом периоде минно-взрывных поражений // Российская оториноларингология. – 2010. – № 1. – С. 31–35.

Egorov S.V. Perilymfoïd fistulas of labyrinth as the reason of cochleovestibular frustrations in the remote period of mine-explosive injuries // Russian Otorhinolaryngology. – 2010. – N 1. – С. 31–35. (in Russian)

4. Скрицкий В.А., Опарин В.Н. Причины и возможности предотвращения взрывов метана и эндогенных пожаров в угольных шахтах Кузбасса // Научно-технический журнал «Горная промышленность». – 2010. – № 3. – С. 50–56.

Skritskiy V.A., Oparin V.N. Causes and possibilities of prevention of methane explosions and endogenous fires in coal mines of Kuzbass // Scientific and Technical Magazine «Mining Industry». – 2010. – N 3. – С. 50–56. (in Russian)

5. Хорошилова Л.С., Заболотская К.А. Состояние угольной промышленности Кузбасса и безопасности труда шахтеров в условиях экономической и политической трансформации России // Безопасность труда в промышленности. – М., 2012. – N 1. – С. 68–87.

Khoroshilova L.S., Zabolotskaya K.A. Condition of the coal industry of Kuzbass and of labor safety of miners in

the conditions of economic and political transformation in Russia // Labor Safety in Industry. – М., 2012. – N 1. – P. 68–87. (in Russian)

6. Хорошилова Л.С., Тараканов А.В., Хорошилов А.В. Причины взрывов метана и угольной пыли в шахтах Кузбасса // Научно-технический журнал «Вестник». – 2012. – № 2. – С. 187–191.

Khoroshilova L.S., Tarakanov A.V., Khoroshilov A.V. Reasons of methane and coal dust explosions in mines of Kuzbass // Scientific and Technical Journal «Herald». – 2012. – N 2. – P. 187–191. (in Russian)

7. Янов Ю.К. и др. Диагностика повреждений слуховой системы в ранний период минно-взрывной травмы и оптимизация лечения пострадавших // Воен.-мед. журн. – 1997. – Т. 318, № 4. – С. 59–65.

Yanov Yu.K. et al. Diagnostics of damage of the auditory system in the early period of the mine-blast trauma and optimization of the treatment injured persons // Military-Medical Journal. – 1997. – Vol. 318, N 4. – P. 59–65. (in Russian)

Сведения об авторах

Павлов Вениамин Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии им. А.Н. Зимина ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России (654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5; e-mail: postmastergiduv@rambler.ru)

Кичкина Марина Михайловна – врач-сурдолог консультативной поликлиники МБЛПУ «Городская клиническая больница № 1» г. Новокузнецка (654057, г. Новокузнецк, пр. Бардина, 28; e-mail: admin@hosp1.nkz.ru)

Information about the authors

Pavlov Veniamin Vitaljevich – M.D., professor of the department of otorhinolaryngology named after A.N. Zimin of Novokuznetsk State Institute of Physicians' Advanced Training (Stroiteley av., 5, Novokuznetsk, 654005; e-mail: postmastergiduv@rambler.ru)

Kichkina Marina Mikhaelovna – audiologist of Advisory Clinic of Novokuznetsk Municipal Clinical Hospital № 1 (Bardin av., 28, Novokuznetsk, 654057; e-mail: admin@hosp1.nkz.ru)

В.В. Павлов¹, Д.Г. Лопатин²

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛАРИНГИТА, ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ

¹ ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России (Новокузнецк)² ГБУЗ «Областной клинический госпиталь ветеранов войн» (Кемерово)

Целью исследования являлась оптимизация существующих методов хирургического лечения хронического ларингита, облигатных и факультативных предраковых заболеваний гортани.

Проведено хирургическое лечение больных с хроническим ларингитом, облигатными и факультативными предраковыми заболеваниями гортани, лечившихся в отделении оториноларингологии МБЛПУ «Городская клиническая больница № 1» г. Новокузнецка и в отделении отоларингологии ГБУЗ «Областной клинический госпиталь ветеранов войн» г. Кемерово с 2009 по 2012 годы. У пациентов первой группы эндоларингеальное вмешательство выполнено при прямой микроларингоскопии с использованием операционного микроскопа и микрохирургических инструментов, у больных второй группы – при непрямой ларингоскопии. Оценка результатов хирургического лечения проводилась на основе повторного обследования больных через год (анкетирование, осмотр и фиброларингоскопия).

Установлено, что применение прямой микроларингоскопии с использованием операционного микроскопа и микрохирургических инструментов с окрашиванием изменённых участков слизистой оболочки гортани позволяет добиться лучшей визуализации при проведении хирургического лечения и в результате значительно снизить процент больных с развитием у них злокачественного процесса в гортани. Сравнение исходов лечения в двух группах с применением и без применения микрохирургической техники подтверждает достоверность данного вывода.

Ключевые слова: хронический ларингит, предраковые заболевания гортани, хирургическое лечение, прямая микроларингоскопия

OPTIMIZATION OF METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC LARYNGITIS, LARYNX PRE-MALIGNANT CONDITIONS

V.V. Pavlov¹, D.G. Lopatin²¹ Novokuznetsk State Institute of Physicians' Advanced Training, Novokuznetsk² Regional Clinical Hospital of War Veterans, Kemerovo

The aim of the research was to optimize the existing methods of surgical treatment of chronic laryngitis, obligate and facultative pre-malignant conditions of the larynx.

Surgical treatment of patients with chronic laryngitis, obligate and facultative pre-malignant conditions of the larynx treated in the department of otolaryngology of Municipal Clinical Hospital N 1 of Novokuznetsk and in the department of otolaryngology of Regional Clinical Hospital of War Veterans of Kemerovo during 2009–2012 was conducted. Patients of the first group had endolaryngeal surgery with direct microlaryngoscopy using surgical microscope and microsurgical tools, patients of the second groups – with indirect laryngoscopy. Assessment of the results of surgical treatment was carried out on the basis of the re-examination of patients in one year (surveys, examination and fibrolaryngoscopy).

It was established that use of direct microlaryngoscopy with surgical microscope and microsurgical tools with staining of changed parts of larynx mucous membrane allowed to achieve better visualization when conducting surgical treatment and as a result to reduce the percentage of patients with the development cancerous process in the larynx significantly. Comparison of treatment outcomes in two groups with and without use of microsurgical technique confirms the reliability of this conclusion.

Key words: chronic laryngitis, pre-malignant conditions of the larynx, surgical treatment, microsurgical technique

ВВЕДЕНИЕ

Хронический ларингит и предраковые заболевания гортани, по данным различных авторов, составляют около 34 % патологии гортани, а среди всей патологии уха, горла и носа – 8,4–10 %. Пик заболеваемости отмечается у наиболее трудоспособных лиц, средний возраст которых составляет 45 лет. Следует отметить, что соотношение мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием, составляет 2 : 1. В структуре больных хроническим ларингитом среди пожилых людей также преобладают мужчины [2, 3]. Основными факторами, способствующими развитию хронического ларингита, являются: курение, злоупотребление алкоголем, работа с химическими веществами и в условиях загазованности. В много-

численных работах отечественных и зарубежных исследователей подчеркивается, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является наиболее распространенным заболеванием пищеварительного тракта современного общества и тесно связана с заболеваниями гортани и глотки [9]. Для городских жителей существенную роль играет неблагоприятная экологическая обстановка – постоянная запыленность, загазованность, загрязненность улиц и помещений [1].

Кемеровская область – регион с высокой концентрацией сырьевых и перерабатывающих производств – по экономическому потенциалу является крупнейшим территориально-производственным комплексом Российской Федерации. Регион добы-

вают 57 % российского угля, изготавливает 12 % проката и стали, 55 % ферросплавов, 69 % магистральных рельсов, 100 % трамвайных рельсов, 20 % кокса. В связи с этим Кемеровская область резко выделяется остротой экологических проблем. Так, величина антропогенной нагрузки на 1 жителя области составляет: по выбросам загрязняющих веществ в атмосферу – свыше 400 кг/год; по сбросам в водные объекты – свыше 150 кг/год; по образованию токсичных техногенных отходов – свыше 22 тонн в год; крупнотоннажных отходов (вскрышные и шлакозольные) – около 200 тонн в год на 1 человека. Из 2 734 137 жителей области (на 1.01.2014 года), более половины заняты во вредных производствах, следствием чего является высокий уровень заболеваемости дыхательных путей населения Кузбасса, в том числе и хронического ларингита. Рак гортани в России занимает третье место среди злокачественных новообразований головы и шеи, а в структуре общей онкологической заболеваемости он находится на 11-м месте. Согласно статистике, только за последние 3 года в Кемеровской области впервые выявлен 421 больной раком гортани, из них 72 % – на III и IV стадиях заболевания. Начальные формы рака гортани в настоящее время распознаются лишь в 10–15 % случаев. Раку гортани предшествуют хронические ларингиты, предраковые заболевания гортани, служащие фоном для развития опухоли у 60 % больных. Большинство авторов отмечают, что рак, возникший на фоне хронического ларингита, облигатных и факультативных предраковых заболеваний гортани, развивается в сроки от 6 месяцев до 7 лет [4].

Накопленный международный опыт микроларингохирургии гортани позволил поднять на качественно новую ступень раннюю диагностику рака гортани, решил проблему реабилитации голоса при хирургическом лечении опухолеподобных новообразований и доброкачественных опухолей, а также диагностику и хирургическое лечение заболеваний гортани у всех возрастных групп с максимальным щажением тканей [5, 6]. Вместе с тем до настоящего времени остаются открытыми вопросы: из каких участков слизистой оболочки гортани необходимо брать биопсию, каков достаточный объём удалённых тканей? Решение этих вопросов, как правило, зависит от интуиции и опыта лечащего врача, частоты отрицательных гистологических ответов из-за неправильно выбранных участков изменённой слизистой оболочки, выраженного глоточного рефлекса у отдельных пациентов, неблагоприятного анатомического строения гортани. Распространённость процесса, внешний вид структур гортани часто не являются достаточно надёжными критериями для установления правильного диагноза. Рядом авторов предложен метод аутофлюоресцентной эндоскопии, имеющий более высокую чувствительность в выявлении изменений гортани, чем классическая эндоскопия. Физический принцип метода основан на возбуждении собственной флюоресценции (аутофлюоресценции) слизистой оболочки посредством света из синей зоны опти-

ческого спектра (375–440 нм). С этой целью используют специальные источники света, такие, как ксеноновая лампа или полупроводниковый лазер. Высокая тропность эндогенных и экзогенных люминофоров к опухолевой ткани послужила основанием к разработке данного метода дифференциальной диагностики заболеваний гортани, предполагающих исследование вторичной флюоресценции, или флюоресценции тканей после введения в организм исследуемого фотосенсибилизаторов, которые при взаимодействии с определёнными химическими субстратами клеток повышают квантовый выход люминесценции. Считается, что регистрация повышенного уровня флюоресценции в определённой области исследуемого органа позволяет с достаточной степенью вероятности диагностировать наличие злокачественного новообразования [7, 8]. К сожалению, метод дорог и требует специального оборудования. Однако его затратность и недоступность для большинства оториноларингологических отделений России не должна стать препятствием на пути совершенствования традиционных методов хирургического лечения хронического ларингита.

Цель исследования: оптимизировать существующие методы хирургического лечения хронического ларингита, облигатных и факультативных предраковых заболеваний гортани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу работы положены клинические наблюдения за 484 больными с хроническим ларингитом, облигатными и факультативными предраковыми заболеваниями гортани (6,7 % всех стационарных больных), лечившихся в отделении оториноларингологии МБЛПУ «Городская клиническая больница № 1» г. Новокузнецка, базового для кафедры оториноларингологии ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России и отделения отоларингологии ГБУЗ «Областной клинический госпиталь ветеранов войн» г. Кемерово, с 2009 по 2012 годы. Исследование являлось открытым, когортным, проспективным, продлённым, рандомизированным, контролируемым. Вид рандомизации: простая (чётные, нечётные). Отбор пациентов для планируемого исследования проводился, согласно критериям включения и исключения. Критерии включения в исследование: 374 больных с хроническим ларингитом, облигатными и факультативными предраковыми заболеваниями гортани, которым проведено эндоларингеальное хирургическое лечение. Критерии исключения из исследования: 98 пациентов, которым на момент исследования проведено только консервативное лечение, и 12 больных, которым после эксцизионной биопсии проведена операция наружным доступом (тиреофиссура с широким удалением пораженного участка слизистой оболочки гортани). Резекция гортани выполнена в пределах здоровой ткани. При поступлении в отделения больных проводился осмотр ЛОР-органов, фиброларингоскопия (эндоскоп японской фирмы Olympus), по показаниям – СКТ и МРТ гортани и стробоскопия. Всем больным проведено комплексное лечение, включающее общую

и местную противовоспалительную терапию, фонопедию. Больные с хроническим ларингитом, предраковыми заболеваниями гортани оперированные эндоларингеально, были разделены на две подгруппы, статистически достоверно ($p = 0,166$; $p = 1,000$) не отличавшиеся по возрасту и полу. В первую подгруппу вошли 276 (73,8 %) больных, которым эндоларингеальная операция проведена под местной анестезией, при непрямой ларингоскопии. Изменённые участки слизистой оболочки гортани удалялись при помощи гортанного выкусывателя типа «Кордес». Во второй подгруппе больных, состоящей из 98 (26,2 %) пациентов эндоларингеальное вмешательство выполнено под наркозом при прямой микроларингоскопии с использованием операционного микроскопа и микрохирургических инструментов. У пациентов с нечёткой границей поражения перед операцией проводилось окрашивание изменённых участков слизистой оболочки гортани при помощи специально разработанного нами устройства. Данное устройство содержит шприц и насадку с разъемом типа «Луер». Насадка – полая изогнутая трубка длиной 230 мм с наружной резьбой на конце, на которую накручены стопорная гайка и поворотный наконечник в виде полого цилиндра, на боковой поверхности которого с одной стороны расположен перфорированный участок, имеющий 7 отверстий диаметром 0,1 мм. Данный метод визуализации во время проведения хирургического лечения позволяет получить более объективную информацию о состоянии гортани и степени развития патологического процесса. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакетов «Statistica 6.0», «SPSS 11.0», «INSTAT 2.0» (версия 10.0.1011.0, StatSoft Inc. (США), лицензионное соглашение № SN AXAAR207P396130FA-0). Рассчитывался относительный уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05. Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовался критерий хи-квадрат (χ^2). Парное межгрупповое сравнение показателей производилось по U-критерию Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка результатов хирургического лечения проводилась на основе повторного обследования больных через год (анкетирование, осмотр и фиброларингоскопия). При статистической обработке данных для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения. В первой группе (эндоларингеальная операция проведена под местной анестезией при непрямой ларингоскопии гортаным выкусывателем типа «Кордес») выздоровление наступило у 147 (53,3 ± 3 %), малигнизация – у 8 (2,9 ± 1,01 %). Во второй группе (при применении эндоларингеального вмешательства под наркозом при прямой микроларингоскопии с использованием операционного микроскопа и микрохирургических инструментов, при необходимости – с окрашиванием изменённых участков слизистой оболочки) вы-

здоровление наступило у 76 (77,6 ± 4,21 %), случаев малигнизации процесса не было.

ВЫВОДЫ

1. Доля больных с хроническим ларингитом, предраковыми заболеваниями гортани в Кузбассе велика и составляет 6,7 % от всех пациентов оториноларингологических отделений.
2. У пациентов с нечёткой границей поражения необходимо применять методику окрашивания изменённых участков слизистой оболочки гортани.
3. Применение прямой микроларингоскопии с использованием операционного микроскопа и микрохирургических инструментов с окрашиванием изменённых гортани позволяет добиться лучшей визуализации при проведении хирургического лечения и в результате значительно увеличить количество больных с выздоровлением и снизить процент пациентов с развитием у них в дальнейшем злокачественного процесса в гортани.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Дайхес Н.А. Клиническая патология гортани. – М.: МИА, 2009. – 160 с.
Daykhes N.A. Clinical pathology of the larynx. – Moscow: MIA. – 2009. – 160 p. (in Russian)
2. Демченко Е.В. Диагностика и лечение хронического гиперпластического ларингита // Российская оториноларингология. – 2003. – № 7. – С. 47–50.
Demchenko E.V. Diagnostics and treatment of chronic hyperplastic laryngitis // Russian Otorhinolaryngology. – 2003. – N 7. – С. 47–50. (in Russian)
3. Пальчун В.Т., Лапченко А.С., Муратов Д.Л. Воспалительные заболевания гортани и их осложнения: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 176 с.
Palchun V.T., Lapchenko A.S., Muratov D.L. Inflammatory diseases of the larynx and their complications: Guideline. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. – 176 p. (in Russian)
4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. – М.: Практическая медицина, 2013. – 478 с.
Paches A.I. Tumors of the head and neck. – Moscow: Practical Medicine, 2013. – 478 p. (in Russian)
5. Поддубный Б.К., Белоусова Н.В., Унгиадзе Г.В. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей. – М.: Практическая медицина, 2006. – 256 с.
Poddubny B.K., Belousova N.V., Ungiadze G.V. Diagnostic and therapeutic endoscopy of the upper respiratory tract. – Moscow: Practical Medicine, 2006. – 256 p. (in Russian)
6. Садовский В.И. Микроэндоларингеальная диагностика и хирургия. – Гомель, 2003. – 167 с.
Sadovsky V.I. Microendolaryngeal diagnostics and surgery. – Gomel, 2003. – 167 p. (in Russian)
7. Янов Ю.К. и др. Аутофлуоресцентная диагностика заболеваний гортани // Российская оториноларингология. – 2010. – № 4. – С. 95–96.
Yanov Yu.K. et al. Autofluorescent diagnostics of laryngeal diseases // Russian Otorhinolaryngology. – 2010. – N 4. – P. 95–96. (in Russian)

8. Arens C., Dreyer T., Glanz H. Indirect auto-fluorescence laryngoscopy in the diagnosis of laryngeal cancer and its precursory lesions // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2004. – Vol. 261, N 2. – P. 71–76.

9. Reiter R., Brosch S. Chronic laryngitis-associated factors and voice assessment // Laryngo-Rhino-Otologie. – 2009. – N 88 (3). – P. 181.

Сведения об авторах

Павлов Вениамин Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии им. А.Н. Зимины ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России (654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5; e-mail: postmastergiduv@rambler.ru)

Лопатин Дмитрий Геннадьевич – врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения ГБУЗ «Областной клинический госпиталь ветеранов войн» г. Кемерово (650099, г. Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10; e-mail: hospital@okgvv.ru)

Information about authors

Pavlov Veniamin Vitaljevich – M.D., professor of the department of otorhinolaryngology named after A.N. Zimin of Novokuznetsk State Institute of Physicians' Advanced Training (Stroiteley av., 5, Novokuznetsk, 654005; e-mail: postmastergiduv@rambler.ru)

Lopatin Dmitriy Gennadjevich – otolaryngologist of the department of otorhinolaryngology of Kemerovo Regional Clinical Hospital of War Veterans (50 let Oktyabrya str., 10, Kemerovo, 650099; e-mail: hospital@okgvv.ru)

Л.В. Сердюк ¹, С.М. Попкова ¹, Е.Б. Ракова ¹, У.М. Немченко ¹, М.В. Савелькаева ¹, С.И. Лещук ¹,
Е.Л. Кичигина ¹, Г.А. Юринова ²

О СПОСОБЕ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОГО ИММУНО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

² ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет» (Иркутск)

В статье дано теоретическое обоснование способа коррекции дисбиоза кишечника на основании комплексного иммуно-микробиологического обследования, сочетающего исследование количественного и качественного состава кишечной микрофлоры с изучением иммунореактивности организма к бифидобактериям (доминанте нормальной микрофлоры кишечника). В рамках задачи проведены бактериологический и серологический анализы 314 образцов копрофильтратов детей от 1 года до 14 лет, проживающих в городе Иркутске. На основании изученных материалов предложен алгоритм комплексного исследования с обоснованием возможных путей коррекции дисбиотических нарушений.

Ключевые слова: копрофильтрат, дисбиоз, бифидобактерии, иммунодиагностикум

CONCERNING THE WAY OF DIAGNOSTICS AND CORRECTION OF DYSBIOSIS BASED ON COMPLEX IMMUNO-MICROBIOLOGICAL ANALYSIS

L.V. Serdyuk ¹, S.M. Popkova ¹, E.B. Rakova ¹, U.M. Nemchenko ¹, M.V. Savelkaeva ¹,
S.I. Leshchuk ¹, E.L. Kichigina ¹, G.V. Yurina ²

¹ Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

² Irkutsk State University, Irkutsk

The article presents theoretical ground of the method of correction of intestinal dysbiosis based on a complex immuno-microbiological examination combining research of quantitative and qualitative composition of intestinal microbiota with study of immune reactivity of an organism to bifidus bacteria. As a part of the task we performed bacteriological and serological analysis of 314 coprofiltrate samples of 1-14 years old children living in Irkutsk. On the basis of the studied materials we presented the algorithm of complex study with the ground of possible ways of correction of dysbiotic disorders.

Key words: coprofiltrates, dysbiosis, bifidus bacteria, immunodiagnosticum

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения огромная роль нормальной микрофлоры организма человека в регулировании биохимических и иммунных процессов, поддержании колонизационной резистентности кишечника. Состав микробиоценоза кишечника каждого человека, несомненно, обладает индивидуальностью, что очень важно не только в диагностике дисбиоза, но и в выборе препаратов и способов его профилактики и коррекции.

Каловый микробиоценоз является сложным и динамичным. Несмотря на введение в микробиологическую практику новых усовершенствованных методов исследования, до сих пор четкой границы между микробиоценозом кишечного биотопа здоровых и больных лиц так и не выявлено [2].

Внедрение в микробиом с целью коррекции дисбиозов пребиотиков и пробиотических микроорганизмов в составе препаратов либо продуктов функционального питания часто приводит к положительным результатам [3]. Однако случаи отсутствия положительных эффектов данных способов коррекции дисбалансов наталкивают на мысль об отторжении внесённых эндогенных микроорганизмов пробиотиков интестинальной иммунной системой, что может усугубить микрoэкологический дисбаланс и вызвать усиление аллергизации организма [7].

Цель данного исследования – показать целесообразность комплексной оценки состояния кишечной микрофлоры, заключающейся в сочетании микро-

биологического исследования с оценкой иммунореактивности организма к индигенной микрофлоре (бифидобактериям) по наличию антител против бифидобактерий, выявляемых в копрофильтратах человека, с помощью эритроцитарных тест-систем методом РНГА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Были обследованы дети от 1 года до 14 лет, проживающие в городе Иркутске. При выполнении работы все исследования проводились с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Микробиологические методы

Бактериологический анализ копрологического материала на дисбиоз и определение степени дисбиоза по результатам анализа проводились в соответствии с Отраслевым стандартом 91500.11.0004-2003 и методическими рекомендациями МЗ СССР № 10-11/4-М (1991 г.) [8]. Всего исследовано 314 копрологических проб.

Серологические методы

На наличие антител к бифидобактериям проанализировано 314 образцов копрофильтратов. Для ана-

лиза использовали образцы копрофильтратов, приготовленных из копрологического материала детей с клиническими проявлениями кишечного дисбиоза, проходивших обследование в Центре диагностики и профилактики дисбактериозов ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН. Копрофильтрат анализировали в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с использованием оригинального эритроцитарного иммунодиагностикума на основе антигенов клеточных стенок *Bifidum bifidum* (коммерческий штамм *Bifidum bifidum* № 1 (Ланафарм, г. Москва)) [6, 12, 13, 14]. Диагностикум приготовлен с использованием стандартных формализированных эритроцитов барана, стабилизированных по методу R. Weinbach [15].

Получение антигена

В процессе приготовления иммунодиагностикума использовали фракцию клеточных стенок (ФКС) бифидобактерий, получаемую путём дезинтеграции микробных клеток на ультразвуковом дезинтеграторе (SONOPULS HD 2200, Германия). Для дезинтеграции готовили взвесь микробных клеток, выращенных на тиогликолевой среде, в концентрации не менее 10 млрд. клеток в 1 мл. Схема дезинтеграции состояла из 3 идентичных этапов по 4 мин с максимальной амплитудой ультразвука 100 %. После 3-го этапа контрольный мазок показал практически стопроцентное разрушение клеток. Дезинтегрированную микробную массу суспендировали в 10 мл фосфатного буфера (рН = 7,2) и центрифугировали в течение 10 мин при 2000 об./мин (центрифуга К 70D, ГДР) для осаждения возможных неразрушенных микробных клеток. Супернатант повторно центрифугировали в течение 10 мин при 8000 об./мин на лабораторной медицинской центрифуге ОПн-8 (Россия). Полученный осадок представлял собой фракцию клеточных стенок (ФКС), используемую для иммунизации животных и при изготовлении тест-системы.

Иммунизация животных

Для контроля иммунодиагностикума использовали сыворотки, полученные от иммунизированных беспородных лабораторных мышей (30 штук массой около 25 г). Эксперименты с мышами проводили на базе вивария НИИ биофизики (ГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия», ветеринарное удостоверение 238 № 0018304 от 07.09.2009). Эксперименты на животных проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Правила проведения работ с использованием лабораторных животных, Страсбург, 1986). Для иммунизации из ФКС готовили взвесь клеточных стенок бифидобактерий, соответствующую концентрации 10 млрд. клеток в мл. Взвесь вводили по 0,5 мл внутрибрюшинно один раз в неделю в течение 3 недель. Забор крови производили из сердца через неделю после последней иммунизации, предварительно усыпив животных эфиром.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ценность количественного бактериологического анализа фекалий повышается, если он в зависимости

от показаний дополняется определением других параметров [1]. В нашем случае это выявление антител к индигенной микрофлоре (бифидобактериям), колонизирующих кишечник. Эволюционно закрепленное динамическое состояние иммунологической толерантности к антигенам симбиотной микробиоты играет одну из ключевых ролей в нормальном функционировании макроорганизма. Утрата иммунологической толерантности к комменсалам нормальной микрофлоры под воздействием эндогенных и экзогенных факторов, приводит к выработке специфических антител, поступающих не только в кровь, но и в просвет желудочно-кишечного тракта [9, 11]. Наличие в крови высоких титров антител против бифидобактерий может привести к длительной дестабилизации саморегулирующейся кишечной экосистемы и свидетельствует о срыве иммунологической толерантности к (симбиотной микрофлоре) [4, 7]. Поэтому коррекция дисбиотических нарушений у детей должна проводиться не только на основании результатов бактериологического обследования, дающего информацию о количественном и качественном состоянии микробиоты, но и с учётом характера иммунного ответа организма [8].

Проведенные исследования показали, что практически у всех обследованных детей выявлялись отклонения в составе микроорганизмов кишечной микробиоты относительно общепатологических нормативов [5]. Частота встречаемости дисбиотических нарушений составила 84,3 %. При этом у всех детей независимо от возраста в 59,03 % случаев преобладал дисбактериоз I степени, практически у каждого четвертого ребенка (24,0 %) был зарегистрирован дисбактериоз II степени. Дисбактериоз III степени отмечался в младшей возрастной группе у 1,2 % детей, т.е. наиболее значимые изменения в составе нормальной микрофлоры кишечника наблюдались у детей от 1 до 2 лет (рис. 1).

Во всех возрастных группах наблюдалось статистически значимое (на 1–2 порядка от физиологической нормы) угнетение индигенной флоры (бифидобактерии, лактобациллы, кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью). У детей первых двух лет жизни с высокой частотой обнаруживались потенциально патогенные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.) [10].

Иммунологические исследования копрофильтратов выявили антитела к *B. bifidum* у 73,7 % лиц в титрах от 1 : 4 до 1 : 256. При этом степень дисбактериоза не имела прямой зависимости от величины титров антител, что свидетельствует об индивидуальной реакции организма на изменения в составе микрофлоры и, таким образом, обосновывает необходимость индивидуального подхода к коррекции с учётом особенностей иммунореактивности макроорганизма.

На основании полученных результатов нами предлагается методологическая концепция объективной оценки микробиологического статуса кишечного биотопа при исследовании копрологической пробы, опирающаяся на количественную оценку доминанты кишечного биотопа – бифидобактерий – и степени

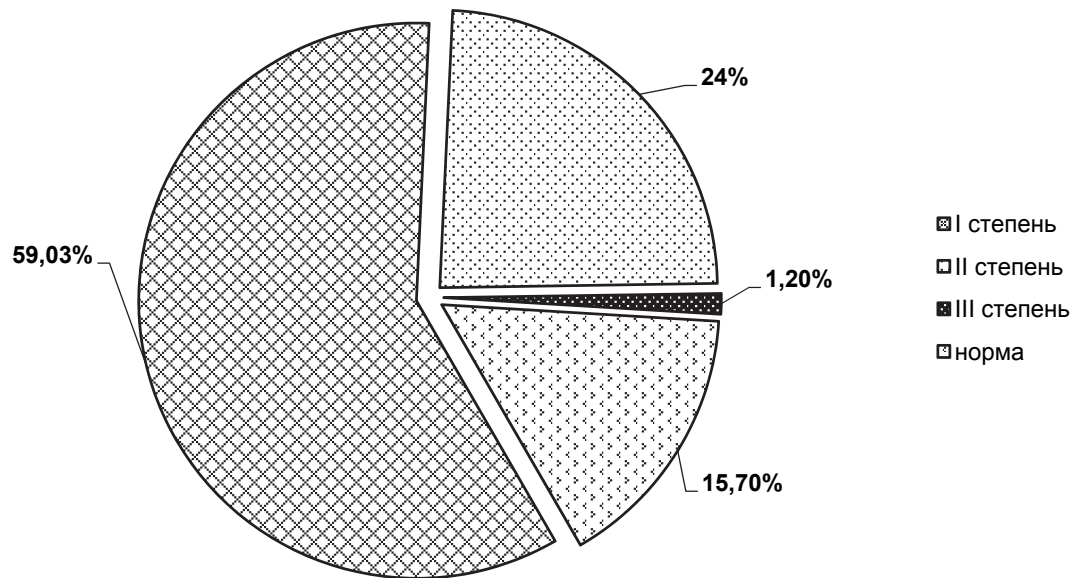


Рис. 1. Структура кишечного дисбиоза у детей г. Иркутска.

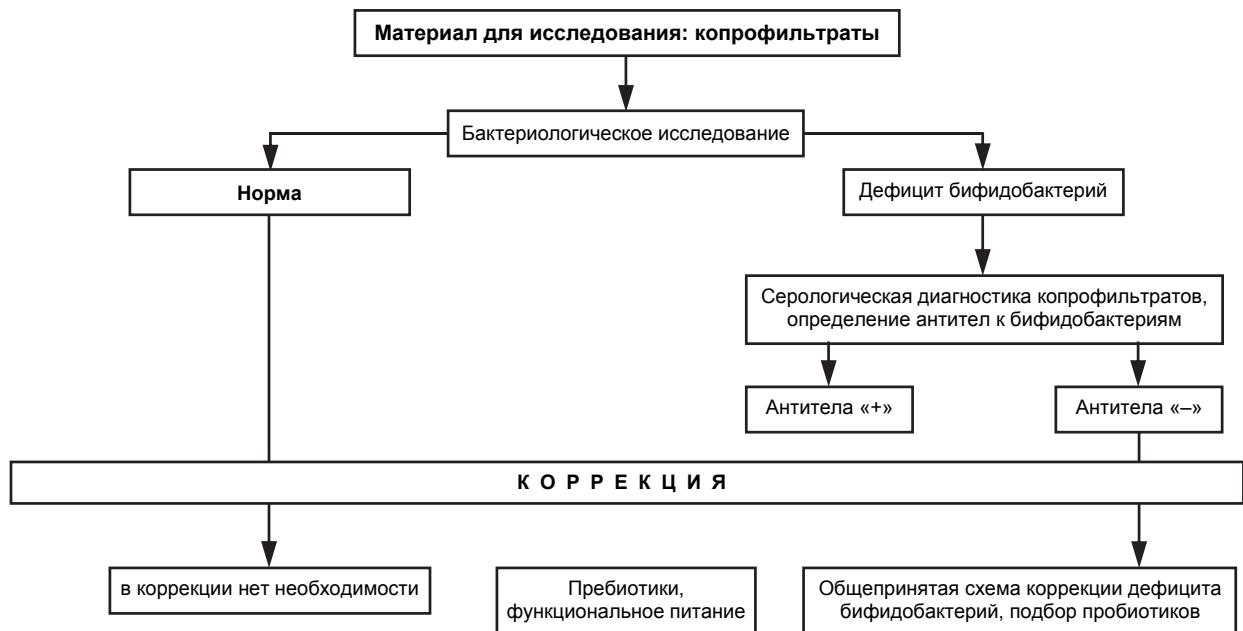


Рис. 2. Алгоритм проведения комплексного иммуно-микробиологического обследования пациента и возможных путей коррекции дисбиоза.

иммунореактивности организма по отношению к ним. Согласно концепции, возможны разные варианты коррекции дисбиоза, выявленного при бактериологическом обследовании и обусловленного дефицитом бифидобактерий. Данные исследования помогут подобрать более адекватную пробиотическую терапию.

В зависимости от результата показана соответствующая тактика коррекции дисбиоза (рис. 2).

1. При отсутствии антител к бифидобактериям в копрофильтатах и регистрации дисбиотических реакций коррекция микрoэкологических нарушений осуществляется традиционными методами: элиминация патогенов и условных патогенов, введение пробиотических и пребиотических препаратов, диетотерапия, функциональное питание.

2. При выявлении высокого уровня антител к бифидобактериям, свидетельствующем о «срыве» иммунологической толерантности, прогноз восстановления микробиоценоза менее благоприятен и требует специальных подходов:

- показаны препараты-пребиотики, которые не вызывают усиления иммунореактивности к бифидофлоре, но способствуют росту индигенной микрофлоры;
- при определении доминирующего в кишечнике пациента вида собственной бифидофлоры (ПЦР) необходим адекватный подбор пробиотика с соответствующим организму видом.

Таким образом, выявление антител к бифидобактериям в комплексе с бактериологическим исследо-

ванием копрологического материала и определением в нём штаммов доминирующих видов симбионтных микроорганизмов позволит дать более полную оценку микробиоценоза пациентов и, следовательно, выбрать наиболее адекватные способы восстановления нормальной микрофлоры кишечника. При этом, по нашему мнению, несмотря на унифицированность данного алгоритма, сохраняется индивидуальный подход к каждому пациенту.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Алешукина А.В. Комплексный способ диагностики степени выраженности дисбактериоза кишечника // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 11. – С. 48–51.
Aleshukina A.V. Complex method for diagnostics of degree of intestinal dysbiosis severity // Clinical Laboratory Diagnostics. – 2010. – N 11. – P. 48–51. (in Russian)
2. Булатов В.П., Камалова А.А., Удачина Э.И., Зинкевич О.Д. и др. Современные методы диагностики дисбактериоза кишечника [Электронный ресурс] // Практическая медицина. – 2010. – Режим доступа: <http://mfvt.ru/sovremennyye-metody-diagnostiki-disbakterioza-kishechnika> (дата обращения 15.04.2011).
Bulatov V.P., Kamalova A.A., Udachina E.I., Zinkevich O.D. et al. Modern methods of diagnosis of intestinal dysbiosis [In non-legible form] // Practical Source. – 2010. – Access mode: <http://mfvt.ru/sovremennyye-metody-diagnostiki-disbakterioza-kishechnika> (requested 15.04.2011). (in Russian)
3. Копанев Ю.А. Значение кишечной микрофлоры для здоровья человека. Роль пробиотиков и пребиотиков для коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза // Трудный пациент. – 2008. – № 11. – С. 39–43.
Kopanev Yu.A. Significance of gut microflora for human health. Role of probiotics and prebiotics for the correction and prevention of microbiocenosis disorders // Serious Patient. – 2008. – N 11. – P. 39–43. (in Russian)
4. Новик Г.И., Астапович Н.И., Пасцяк М., Гамьян А. Биологическая активность полярных липидов бифидобактерий // Микробиология. – 2005. – Т. 74, № 6. – С. 781–787.
Novik G.I., Astapovich N.I., Pastyak M., Gamjan A. Biological activity of polar lipids of bifidobacteria // Microbiology. – 2005. – Vol. 74, N 6. – P. 781–787. (in Russian)
5. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». – ОСТ 91500.11.0004-2003. – Приказ МЗ РФ № 231; 09.06.2003.
Industry standard "Report of management of patient. Intestinal dysbiosis". – OST 91500.11.0004-2003. – Order of Public Health Ministry № 231; 09.06.2003. (in Russian)
6. Попкова С.М. Микробная экология человека в условиях техногенного прессинга промышленных городов Восточной Сибири: дис. ... докт. биол. наук. – Иркутск, 2004. – 306 с.
Popkova S.M. Microbial ecology of human beings in conditions of anthropogenic pressure of industrial cities of Eastern Siberia: doctoral thesis in biology. – Irkutsk, 2004. – 306 p. (in Russian)
7. Попкова С.М., Лещук С.И., Анненков В.В., Даниловцева Е.Н. и др. Современные подходы к конструированию препаратов в иммунотехнологии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 9. – С. 50–54.
Popkova S.M., Leshchuk S.I., Annenkov V.V., Danilovtseva E.N. et al. Modern approaches to the design of drugs in immune technology // Bull. ESSC SB RAMS. – 2004. – N 9. – P. 50–54. (in Russian)
8. Попкова С.М., Сердюк Л.В., Лещук С.И., Ракова Е.Б. и др. Новые возможности использования реакции непрямой агглютинации в изучении локального иммунитета // Матер. XVI междунар. науч. конф. «Здоровье семьи – XXI век»; под ред. А.Я. Перевалова. – Пермь: ИПК «ОТ и ДО», 2012. – С. 82–83.
Popkova S.M., Serdyuk L.V., Leshchuk S.I., Rakova E.B. et al. New possibilities of use of indirect agglutination reaction in the study of local immunity // Proceedings of the XVI International Scientific Conference "Family Health – XXI century"; ed. by A.Ya. Perevalov. – Perm: IPK «OT i DO», 2012. – P. 82–83. (in Russian)
9. Попкова С.М., Шмелева Е.А., Лещук С.И., Сердюк Л.В. и др. Дисбактериоз как следствие нарушения иммунологической толерантности к индигенной микрофлоре // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 3S. – С. 57–62.
Popkova S.M., Shmeleva E.A., Leshchuk S.I., Serdyuk L.V. et al. Disbacteriosis as the consequence of immunological tolerance to the indigenous microbial flora // Bull. ESSC SB RAMS. – 2007. – № 3S. – P. 57–62. (in Russian)
10. Ракова Е.Б., Попкова С.М., Немченко У.М., Ефимова Н.В. и др. Особенности микробиоценозов у детей, проживающих в условиях техногенного прессинга // Гигиена и санитария. – 2011. – № 4. – С. 22–26.
Rakova E.B., Popkova S.M., Nemchenko U.M., Efimova N.V. et al. Features of microbiocenoses in children living in conditions of anthropogenic pressure // Hygiene and Sanitary. – 2011. – N 4. – P. 22–26. (in Russian)
11. Сердюк Л.В., Попкова С.М., Лещук С.И., Немченко У.М. и др. Изучение локального иммунитета по уровню нормальных антител к интестинальной микрофлоре (бифидобактериям) с помощью эритроцитарных тест-систем // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 8. – С. 21–24.
Serdyuk L.V., Popkova S.M., Leshchuk S.I., Nemchenko U.M. et al. Study of local immunity by the level of normal antibodies to the intestinal microflora (bifidobacteria) using the erythrocytic test systems // Success of Modern Natural Science. – 2012. – N 8. – P. 21–24. (in Russian)
12. Способ определения специфических антител в копрофильтратах: пат. № 2423709 Рос. Федерация, МПК G01N33/556 / Лещук С.И., Попкова С.М., Сердюк Л.В.; заявитель и патентообладатель УРАМН Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. – № 2009144839/15, заявл. 18.03.2010; опубл. 10.07.2011. – 2 с.
Method of determining specific antibodies in coprofiltrates: Patent RU 2423709, Int. Cl. G01N33/556 / Leshchuk S.I., Popkova S.M., Serdyuk L.V.; proprietor Scientific Center of Family Health and Human Reproduction

Problems SB RAMS. – № 2009144839/15, date of filing 18.03.2010; date of publication 10.07.2011. – 2 p. (in Russian)

13. Способ получения эритроцитарного антигенного диагностикума: пат. 2429483 Рос. Федерация МПК G01N33/531, G01N33/556 / Лещук С.И., Даниловцева Е.Н., Сердюк Л.В., Попкова С.М., Анненков В.В.; заявитель и патентообладатель УРАМН Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, Лимнологический институт СО РАН. – № 2009126306/15, заявл. 08.07.2009; опубл. 20.09.2011. – 2 с.

Method of producing erythrocytic allergenic diagnosticum: Patent RU 2429483, Int. Cl. G01N33/531, G01N33/556 / Leshchuk S.I., Danilovtseva E.N., Serdyuk L.V., Popkova S.M., Annenkov V.V.; proprietor Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Limnological Institute SB RAS. – № 2009126306/15, date of filing 08.07.2009; date of publication 20.09.2011. – 2 p. (in Russian)

14. Способ приготовления эритроцитарного иммунодиагностикума и способ оценки иммунорезистентности организма: пат. 2142807 Рос. Федерация, МПК 6 A61K35/18, G01N33/53 / Лещук С.И., Попкова С.М., Шмельова Е.А.; заявитель и патентообладатель Институт эпидемиологии и микробиологии ВСНЦ СО РАМН. – № 96114922/14, заявл. 23.07.1996; опубл. 20.12.1999. – 2 с., ил.

Method of preparing erythrocyte immune diagnosticum and method of estimation of immune resistance of an organism: Patent RU 2142807, Int. Cl. 6 A61K35/18, G01N33/53 / Leshchuk S.I., Popkova S.M., Shmelyova E.A.; proprietor Institute of Epidemiology and Microbiology ESSC SB RAMS. – № 96114922/14, date of filing 23.07.1996; date of publication 20.12.1999. – 2 p., illustr. (in Russian)

15. Weinbach R. Die Verwendbarkeit formol behandelte Erythrocyten als Antigen-Träger in der indirekten Hämagglutination. Schweiz // Z. Allerg. Path. – 1959. – Vol. 22. – P. 1–8.

Сведения об авторах

Сердюк Людмила Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микрорэкологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: radugarose@yandex.ru)

Попкова София Марковна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией микрорэкологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (e-mail: smpopkova@gmail.com)

Ракова Елена Борисовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микрорэкологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Немченко Ульяна Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории микрорэкологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Савелькаева Марина Владимировна – врач-гастроэнтеролог высшей категории клиники ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Лещук Светлана Ивановна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микрорэкологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Кичигина Елена Леонидовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микрорэкологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Юринова Галина Валерьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физико-химической биологии ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет»

Information about the authors

Serdyuk Lyudmila Viktorovna – candidate of biological science, scientific research officer of the laboratory of microecology of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664025; e-mail: radugarose@yandex.ru)

Popkova Sofia Markovna – M.D. in biology, head of the laboratory of microecology of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (e-mail: smpopkova@gmail.com)

Rakova Elena Borisovna – candidate of biological science, scientific research officer of the laboratory of microecology of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Nemchenko Ulyana Mikhailovna – junior research officer of the laboratory of microecology of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Savelkaeva Marina Vladimirovna – gastroenterologist, doctor of higher category of the clinics of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Leshchuk Svetlana Ivanovna – M.D. in biology, leading research officer of Scientific Center of the laboratory of microecology of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Kichigina Elena Leonidovna – candidate of biological science, senior research officer of the laboratory of microecology of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Yurinova Galina Valerjevna – candidate of biological science, associate professor of the department of physical and chemical biology of Irkutsk State University

В.В. Шпрах, Ж.В. Сурикова, Л.В. Брегель

СИНДРОМЫ НАРКОЛЕПСИИ И МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА В РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)**ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)»
ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (Иркутск)**

Представлено описание клинического наблюдения 2 детей с болезнью Kawasaki в возрасте 4 и 6 лет, у которых наряду с кардиальными симптомами имелись симптомы поражения нервной системы в виде синдрома нарколепсии и менингоэнцефалита. При проведении МРТ-ангиографии головного мозга у ребёнка с синдромом нарколепсии обнаружены признаки васкулита сифонов внутренних сонных артерий с обеих сторон. У ребёнка с синдромом менингоэнцефалита при проведении МСКТ головного мозга были обнаружены признаки сосудистой энцефалопатии. На фоне лечения отмечался значительный регресс неврологических симптомов у обоих детей. Данные случаи интересны тем, что симптомы поражения нервной системы наряду с кардиальными симптомами были значительно выражены, а диагноз церебрального васкулита был подтвержден данными нейровизуализации. Случаи поражения нервной системы при болезни Kawasaki встречаются редко, в литературе мало данных о неврологических синдромах при данном заболевании, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: болезнь Kawasaki, системный васкулит, поражение нервной системы, синдром нарколепсии, менингоэнцефалит

SYNDROMES OF NARCOLEPSY AND MENINGOENCEPHALITIS IN THE EARLY STAGE OF KAWASAKI DISEASE (CLINICAL CASES)

V.V. Shprakh, Zh.V. Surikova, L.V. Bregel

**Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk
Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk**

The article presents the description of the clinical follow-up of two children of 4 and 6 years with Kawasaki disease who along with cardiac complications had symptoms of the nervous system damage in the form of the syndrome of narcolepsy and meningoencephalitis. While conducting MRI-angiography of the brain of patient with the syndrome of narcolepsy the signs of vasculitis of siphon internal carotid arteries on both sides were discovered. While conducting MSCT of the brain of the child with the meningoencephalitis syndrome the signs of vascular encephalopathy were found. A significant regression of neurological symptoms was observed during the treatment in both children. These cases are interesting because the symptoms of the nervous system damage along with cardiac complications were significantly expressed and the diagnosis of cerebral vasculitis was confirmed by neuroimaging. Cases of the nervous system damage at Kawasaki disease are rare, the literature has little data about the neurological syndromes in this disease, that requires further research in this direction.

Key words: Kawasaki disease, systemic vasculitis, nervous system damage, syndrome of narcolepsy, meningoencephalitis

Болезнь Kawasaki – острый системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением артерий мелкого и среднего калибра, возникающий преимущественно у детей раннего возраста. Во время острой атаки заболевания наблюдается лихорадка, катаральные изменения слизистых полости рта, хейлит, глоссит, негнойный шейный лимфаденит, двухсторонний катаральный конъюнктивит, может появиться транзиторная сыпь на коже, припухлость и шелушение ладней и стоп. У 12,5–50 % больных развивается поражение коронарных артерий, которое может осложниться коронарным тромбозом.

Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается в Японии, ежегодно составляя 238 случаев на 100000 детей в возрасте младше 5 лет, что в 10 раз выше, чем в Европе, и в 5 раз выше, чем в США [3]. В России заболевание до сих пор недостаточно известно широкому кругу врачей и зачастую остается недиагностированным, проходя под маской более распространенных заболеваний, чаще – инфекционных. В Иркутской области показатель заболеваемости составляет 6,6 случая на 100000 детского населения в год.

Большинство исследований болезни Kawasaki направлены на изучение поражения сердца. Однако,

по данным зарубежной литературы, регулярно регистрируются случаи поражения других органов и систем, в частности, нервной системы. Описаны случаи асептических менингитов: по данным японских исследований, последние встречаются у 1,1 % детей с болезнью Kawasaki [9]. По данным S. Nadeu (2002), асептический менингит является наиболее частым неврологическим осложнением болезни Kawasaki и наблюдается у 5 % больных. Реже встречаются менингоэнцефалиты [9, 11, 13], ишемические поражения головного мозга [11], мозжечковые расстройства [14], эпилептические припадки [12], невриты лицевого нерва [13, 14], сенсоневральная тугоухость [1, 2, 14], а также поведенческие расстройства [6]. Также зарегистрировано несколько случаев геморрагических инсультов у детей с болезнью Kawasaki, связанных с разрывом аневризм церебральных артерий и подтвержденных нейровизуализационными исследованиями с применением ангиографии [10].

Неврологические осложнения наблюдаются как в раннюю, так и в позднюю (хроническую) стадию заболевания [6]. В отечественных литературных источниках сообщения о поражении нервной системы при болезни Kawasaki крайне малочисленны.

Приводим собственное наблюдение двух детей с поражением нервной системы в ранней стадии болезни Кавасаки. Участие в исследовании сопровождалось обязательным подписанием протокола добровольного информированного согласия родителями пациентов.

Больная К., 4 года, русская. Поступила в Иркутскую государственную областную детскую клиническую больницу в марте 2012 г. с диагнозом: системный васкулит Кавасаки, ранняя стадия, подострая фаза. Проведено углубленное общее и неврологическое обследование, в т.ч. МРТ головного мозга с ангиографией, электроэнцефалография, анализ cerebrospinalной жидкости.

Анамнез заболевания. В феврале 2012 г. перенесла острую респираторную вирусную инфекцию с катаральными изменениями со стороны верхних дыхательных путей. Несмотря на проводимое лечение противовирусными и нестероидными противовоспалительными препаратами, сохранялась лихорадка до 38 °С, в гематологическом анализе отмечался умеренный лейкоцитоз – $13,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз – $378 \times 10^6/\text{л}$, ускорение СОЭ – 41 мм/час. Была госпитализирована в ЛОР-отделение городской детской больницы по месту жительства с диагнозом: острый двухсторонний гайморит, острый двухсторонний катаральный средний отит, острый тонзиллит. При выписке сохранялись изменения в анализе крови: число тромбоцитов – $630 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 27 мм/час. С этого времени родителями была отмечена выраженная потливость, «пятнистость» кожи и частые внезапные эпизоды засыпания ребенка в дневное время. При аускультации сердца участковым педиатром был выявлен систолический шум на верхушке сердца, девочка направлена к кардиологу и госпитализирована в ревматологическое отделение Иркутской государственной областной детской клинической больницы.

Анамнез жизни. Родилась от первой беременности, срочных родов. Оценка по шкале Апгар – 9–10 баллов. Период адаптации без особенностей. Развивалась согласно возрасту. В 9 месяцев перенесла острую кишечную инфекцию. В 2 года перенесла сотрясение головного мозга, лечилась амбулаторно у невролога, принимала диакарб, аспаркам, пантогам; в отдаленном периоде неврологической симптоматики не отмечалось. Посещает детский сад. Нервно-психическое развитие по возрасту.

При поступлении в ревматологическое отделение ИГОДКБ: рост 98 см, вес 13 кг. Отмечалась бледность и мраморность кожных покровов, выраженный диффузный гипергидроз. Грудная клетка не деформирована. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет.

ЧДД – 26 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 110 в мин. Систолический шум во II–III межреберье по левому краю грудины. Границы сердечной тупости не расширены. Живот при пальпации мягкий, безболезненный; печень + 1 см. Стул, диурез в пределах физиологической нормы. Активность ребенка была обычной, но регистрировались эпизоды внезапного засыпания продолжительностью от 15 минут до 1 часа. Появлялись они во время игр с другими детьми, приема пищи или занятий с мамой.

В неврологическом статусе со стороны черепно-мозговых нервов патологии не обнаружено. Изменений в рефлекторной сфере не выявлялось. Тонус мышц был диффузно снижен. Чувствительных и координаторных расстройств не отмечено. Отмечался выраженный диффузный гипергидроз, «мраморность» кожи рук, ног и туловища, белый дермографизм.

Результаты обследования. Общий анализ крови: эритроциты – $3,72 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb – 111 г/л, лейкоциты – $9,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $304 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – 2, сегментоядерные – 30, лимфоциты – 61, моноциты – 7, СОЭ – 16 мм/час. Биохимический анализ крови: АСТ – 33, АЛТ – 14,7, общий билирубин – 11,5, СРБ – 0,52, глюкоза – 4,33, общий белок – 72,7, мочевины – 4,28, АСЛО – 124.

Результаты исследования на тромбофилию представлены в таблице 1.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 89–103 в минуту, ЭОС – нормальное положение. На эхокардиографии была обнаружена гигантская аневризма левой коронарной артерии до 1×2 см. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлялось увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов.

На основании объективного статуса и данных дополнительных обследований был поставлен диагноз: системный васкулит Кавасаки, ранняя стадия, подострая фаза, коронарит, гигантская аневризма левой коронарной артерии, СН 2 ФК. Неврологом диагностирован синдром нарколепсии. Для уточнения состояния нервной системы было проведено дополнительное обследование. В анализе cerebrospinalной жидкости отклонений не выявлялось. При проведении электроэнцефалографии зафиксированы аналоги «сонных веретен», пароксизмальной активности не обнаружено. На МРТ головного мозга с ангиопрограммой были обнаружены признаки васкулита сифонов внутренних сонных артерий с обеих сторон в виде участков ослабления сигнала от кровотока.

Назначено лечение: иммуноглобулин внутривенно в дозе 1 г/кг/курс единственной непрерывной дозой, аспирин 125 мг/сутки, трентал 100 мг/сутки. Отмеча-

Таблица 1

Результаты исследования на тромбофилию

Кардиогенетика	Преобладающий генотип	Результат
Тромбоцитарный рецептор 2а коллагена ITGA 2: 807 C > (Leu 22 Pro)	CC	ТТ
Метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR: 677 C > T (Glu 429 Ala)	CC	СТ
Метионинсинтаза MTR: 2756 A > G (Asp 919 Gly)	AA	GG
Метионинсинтаза редуктазы MTRR: 66 A > G (Ile22Met)	AA	GG

лось значительное улучшение в состоянии ребёнка: уменьшилась утомляемость, гипергидроз. Приступы внезапного засыпания стали реже. После выписки находилась на диспансерном наблюдении в областной детской поликлинике у кардиолога и невролога. В течение 3 месяцев принимала аспирин 65 мг, трентал 100 мг/сутки – 1 месяц, пантокальцин 1 г/сутки – 1 месяц. Спустя 3 месяца приступы внезапного засыпания исчезли. В вегетативной сфере сохранялся умеренный дистальный гипергидроз, цвет кожи стал нормальным, уменьшился «мраморный» рисунок.

В представленном клиническом случае у больной одновременно с выраженным поражением сердца (гигантская аневризма левой коронарной артерии) развился синдром нарколепсии в ранней стадии болезни Кавасаки. Вовлечение церебральных сосудов в патологический процесс было подтверждено данными МРТ-ангиографии головного мозга. Сосудистые осложнения со стороны сердца и центральной нервной системы возникли при поздней диагностике заболевания. Необходимое патогенетическое лечение было проведено спустя 7 недель от начала заболевания и сопровождалось значительной положительной динамикой в виде регресса неврологических симптомов с более медленным уменьшением размеров коронарной аневризмы. Наше наблюдение является первым в мировой литературе описанием синдрома нарколепсии у ребенка в ранней стадии болезни Кавасаки.

Больной М., 6 лет, русский. Обратился в ГДБ города Черемхово 7.10.2012 года в связи с лихорадкой до 39 °С, головной болью и увеличением лимфатических узлов. Несмотря на проводимое амбулаторное лечение (нурофен, амоксициллин, раствор Люголя), симптомы сохранялись. Больной был госпитализирован в ГДБ г. Черемхово 10.10.2012 г. с диагнозом: шейный лимфаденит, катаральная ангина. В тот же день появились серо-белые налёты на миндалинах, пятнистая сыпь на руках и ногах. Проводилась интенсивная антибактериальная, инфузионно-корректирующая и симптоматическая терапия. С 12.10.2012 г. боли в подчелюстной и шейной области, головные боли усилились, развился менингеальный симптомокомплекс. Был осмотрен неврологом, диагностирован менингизм на фоне токсикоза. В ОАК отмечался нарастающий лейкоцитоз (до $29 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы – до 84), увеличение СОЭ до 47 мм/час. Бригадой санитарной авиации пациент был транспортирован в отделение интенсивной терапии и реанимации Иркутской государственной областной детской клинической больницы с направительным диагнозом: остеомиелит шейного отдела позвоночника? сепсис?

Из анамнеза жизни известно, что ребёнок от первой беременности с угрозой прерывания, оперативных родов. Масса тела при рождении 3080 г, рост 50 см. Матери 23 года, отцу 48 лет. Искусственное вскармливание с рождения. Выписан из роддома на 8-е сутки. Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту.

При поступлении в областную детскую клиническую больницу общее состояние больного было тяжёлым, сохранялась субфебрильная лихорадка. Ребёнок был вялым, плаксивым. Отмечалась бледность кожи, явления двухстороннего склерита и конъюнктивита,

быстро угасающая розовая макулезная и кольцевидная сыпь на животе и ногах, краснота и выраженный индуративный отёк ладоней и стоп. Коленные и голеностопные суставы были умеренно увеличены с повышением местной температуры и болезненностью при движениях; также отмечалось нарушение сердечного ритма с эпизодами брадиаритмии, гепатомегалия.

В неврологическом статусе был ярко выражен менингеальный симптомокомплекс (головная боль, рвота, симптомы Кернига, Брудзинского, свето- и звукобоязнь, общая гиперэстезия). Со стороны черепно-мозговых нервов выявлялось нарушение лицевой иннервации в виде асимметрии носогубных складок, легкого пареза лицевой мускулатуры слева. Тонус мышц был симметрично снижен. Отмечался односторонний синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм). Выявлялись мозжечковые симптомы, в т.ч. статическая и динамическая атаксия, дисметрия. Отмечался дистальный гипергидроз, белый дермографизм.

Больной был осмотрен инфекционистом, хирургом, гематологом; патологии не выявлено. Диагностирована ранняя стадия болезни Кавасаки, острая фаза, полная форма, миоперикардит, артрит, менингоэнцефалит.

Было проведено обследование. В общем анализе крови: эритроциты – $2,76 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин – 86 г/л; лейкоциты – $21,5 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы – 1; юные – 1; миелоциты – 1; палочкоядерные – 4; сегментоядерные – 82; лимфоциты – 8; моноциты – 3; СОЭ – 42 мм/час; тромбоциты – $491 \times 10^9/\text{л}$ (в динамике до $907 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе: АЛТ – 21 Ед/л; АСТ – 27 Ед/л; креатинин – 28 мкмоль/л; глюкоза – 5,0 ммоль/л; общий белок – 41 г/л; общий билирубин – 3,0 мкмоль/л; мочевины – 2,9 ммоль/л; АСЛО – 282; натрий – 138; калий – 3,4; хлор – 104; ионизированный кальций – 1,25; ЛДГ – 317; СРБ – 72 (в динамике – до 104); сывороточное железо – 9,6; КФК – 327. Проводилось исследование методом ИФА на наличие антител к вирусам простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна – Барра, токсоплазмозу с отрицательными результатами.

По данным ультразвукового исследования выявлен двухсторонний плеврит, перикардит. При проведении суточного мониторирования ЭКГ отмечена миграция водителя ритма со средней ЧСС 78, брадиаритмия во время ночного сна, эпизоды синоатриальной блокады.

Для уточнения состояния нервной системы было проведено дополнительное неврологическое обследование. При люмбальной пункции был получен бесцветный, прозрачный ликвор: цитоз – 36 (преимущественно лимфоциты), белок 0,107 г/л, глюкоза 2,8, хлориды 118. Больному была проведена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга, обнаружены признаки сосудистой энцефалопатии (снижение перивентрикулярной плотности мозгового вещества, расширение субарахноидальных пространств и Sylvianian щелей, расширение желудочковой системы). При проведении МСКТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга очаговой патологии не выявлено.

На фоне инфузии иммуноглобулина в дозе 2 г/кг отмечалась быстрая положительная динамика как в общем состоянии пациента, так и в неврологическом

статусе. Для лечения неврологических осложнений также был назначен диакарб, аспаркам, актовегин. С 16.10.2012 ребёнок начал самостоятельно вставать и ходить, сохранялась лёгкая ригидность затылка, уменьшилась общая гиперэстезия, нормализовался мышечный тонус. В течение недели регрессировали мозжечковые симптомы, вегетативные расстройства, нарушения лицевой иннервации.

К моменту выписки пациент стал активен, нормализовалась температура тела. Для дальнейшего наблюдения ребёнок взят на диспансерный учёт кардиолога и невролога Иркутской областной детской поликлиники.

В описанном клиническом наблюдении имеет место ярко выраженное поражение нервной системы, развившееся у пациента во время острой атаки болезни Кавасаки, проявившееся синдромом менингоэнцефалита. Раннее лечение иммуноглобулином (в первые 10 дней от начала заболевания) сопровождалось быстрым регрессом многочисленных неврологических симптомов, спектр которых соответствует описанным в зарубежной литературе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое многообразие и тяжесть неврологических расстройств в описанных двух случаях свидетельствуют о том, что поражение нервной системы в ранней стадии болезни Кавасаки требует динамического наблюдения невролога и проведения дополнительного обследования нервной системы для своевременного выявления и профилактики осложнений со стороны нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Брегель Л.В., Субботин В.М. Клинические и эхокардиографические проявления коронарита при болезни Кавасаки у детей: Рук-во для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2006. – 101 с.
2. Bregel L.V., Subbotin V.M. Clinical and echocardiographic manifestations of coronaritis at Kawasaki disease in children: Medical guideline. – Irkutsk, 2006. – 101 p.
3. Лыскина Г.А. Клиническая картина и прогноз слизисто-кожно-лимфонодулярного синдрома (Кавасаки) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 2. – С. 31–35.

Lyskina G.A. Clinical picture and prediction of mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki) // Russian Herald of Perinatology and Pediatrics. – 2007. – N 2. – P. 31–35.

3. Школьников М.А., Алексеева Е.И. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии // Ассоциация детских кардиологов России. – М., 2011. – 512 с.

Shkolnikova M.A., Alekseeva E.I. Clinical recommendations on paediatric cardiology and rheumatology // Association of Pediatric Cardiologists of Russia. – Moscow, 2011. – 512 p.

4. Amano S., Hazama F., Kubagawa H. et al. General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations // Pathology Int. – 1980. – Vol. 30. – P. 681–694.

5. Burns J.C., Glode M.P. Kawasaki disease syndrome // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 533–544.

6. Carlton-Conway D., Ahluwalia R., Henry L. et al. Behaviour sequelae post acute Kawasaki disease // BMC Pediatr. – 2005. – Vol. 5. – P. 14.

7. Holman R.C., Curns A.T., Belay E.D. et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000 // Pediatrics. – 2003. – Vol. 112 (3). – P. 495–501.

8. Ichiyama T., Nishikawa M., Hayashi T. et al. Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 1320–1321.

9. Kato H., Sugimura T., Akagi T. et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 1379–1385.

10. Muneuchi J., Kusuhashi K., Kanaya Y. et al. Magnetic resonance studies of brain lesions in patients with Kawasaki disease // Brain Dev. – 2006. – Vol. 28. – P. 30–33.

11. Tabarki B., Mahdhaoui A., Selmi H. et al. Kawasaki disease with predominant central nervous system involvement // Pediatr. Neurol. – 2001. – Vol. 25. – P. 239–241.

12. Takashi I., Miki N., Takashi H. et al. Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease // Stroke. – 1998. – Vol. 25. – P. 239–241.

13. Terasawa K., Ichinose E., Matsuishi T. et al. Neurological complications in Kawasaki disease. // Brain Dev. – 1983. – Vol. 5. – P. 371–374.

14. Yanagawa H., Nakamura Y., Ojima T. et al. Changes in epidemic patterns of Kawasaki disease in Japan // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1999. – Vol. 1. – P. 64–66.

Информация об авторах

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 46-53-26; e-mail: irkmapo@irk.ru)

Сурикова Жанна Владимировна – очный аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Брегель Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, заведующая кардиоревматологическим центром ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664022, г. Иркутск, б-р Гагарина, 4; тел.: 8 (3952) 24-19-30; e-mail: loudmilabregel@yandex.ru)

Information about the authors

Shprakh Vladimir Viktorovich – M.D., professor, rector of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, head of the department of neurology and neurosurgery (Yubileyniy microdistrict, 100, Irkutsk, 664049; tel.: +7 (3952) 46-53-26; e-mail: irkmapo@irk.ru)

Surikova Zhanna Vladimirovna – full-time postgraduate student of the department of neurology and neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education

Bregel Lyudmila Vladimirovna – M.D., professor, head of the department of pediatrics of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, head of the center of cardiology and rheumatology of Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (Gagarin bd., 4, Irkutsk, 664022; tel.: +7 (3952) 24-19-30; e-mail: loudmilabregel@yandex.ru)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 616. 992.282

Е.В. Бухарова, С.М. Попкова, Е.Б. Ракова, Ю.П. Джигоев, Е.И. Иванова, Н.М. Шабанова,
У.М. Немченко

ДЕТЕКЦИЯ НЕКОТОРЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ В АУТОШТАММАХ *KLEBSIELLA* SPP. У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

В работе представлены результаты детекции генетических детерминант патогенности в 44 штаммах клебсиелл (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*), выделенных из кишечного биотопа детей первого года жизни с дисбиозом кишечника. В аутоштаммах клебсиелл обоих видов наличие гена *uge* регистрировалось в 92 % случаев в *K. oxytoca* и в 90 % случаев – в *K. pneumoniae*. Ген *kfi* выявлялся в штаммах *K. pneumoniae* в 2 раза чаще (30 %), чем в *K. oxytoca* (12,5 %). Ген *bfp* обнаруживался в *K. oxytoca* в 5 раз чаще (25 %), чем в *K. pneumoniae* (5 %), так же, как и *stx 1*, – 29,2 % и 15 % случаев соответственно. Наличие гена *stx 2* не было зарегистрировано ни в одном из образцов ДНК. Регистрация исследованных детерминант в ДНК аутоштаммов *Klebsiella* spp., не относящихся к клиническим изолятам, свидетельствует о циркуляции среди них факторов патогенности и, следовательно, о риске формирования дисбиоза кишечника у детей.

Ключевые слова: *Klebsiella* spp., кишечная микробиота, гены патогенности, ПЦР

DETECTION OF CERTAIN GENETIC MARKERS OF THE PATHOGENIC FACTORS IN AUTOSTRAINS *KLEBSIELLA* SPP. IN INFANTS

E.V. Bukharova, S.M. Popkova, E.B. Rakova, Yu.P. Dzhiyev, E.I. Ivanova, N.M. Shabanova,
U.M. Nemchenko

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

The article presents the results of detection of genetic determinants of pathogenicity in 44 strains of *Klebsiella* (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*), isolated from the intestinal habitat of infants with intestinal dysbiosis. The presence of the *uge* gene was detected in 92 % of cases in *K. oxytoca* and in 90 % of *K. pneumoniae*. *kfi* gene was detected twice as frequent (30 %) in *K. pneumoniae* strains than in *K. oxytoca* (12,5 %); *bfp* gene was detected in *K. oxytoca* 5 times more frequently (25 %) than in *K. pneumoniae* (5 %), as well as *stx 1* – 29,2 % and 15 %, correspondingly. The presence of *stx 2* gene wasn't recorded in any of the DNA samples. Registration of investigated determinants in DNA of *Klebsiella* spp. autostrains which are non-clinical isolates indicates pathogenicity factors circulation among them and therefore the risk of the formation of intestinal dysbiosis in children.

Key words: *Klebsiella* spp., intestinal microbiota, pathogenicity genes, PCR

Спектр заболеваний, вызываемых клебсиеллами, чрезвычайно широк, но наиболее опасным проявлением клебсиеллеза являются внутригоспитальные инфекции новорожденных в родовспомогательных учреждениях [3, 5]. У грудных детей микробиоценоз кишечника характеризуется неустойчивостью, связанной с микробной сукцессией при формировании микробиоты, особенностями иммунной системы, неадекватным иммунным ответом организма на заселение кишечника условно-патогенными микроорганизмами. Обладая выраженной биологической и экологической пластичностью, *Klebsiella* способна к длительному персистированию в организме человека и может явиться причиной микробиоценологических нарушений в кишечной микробиоте [7, 15, 16]. Клебсиеллез характеризуется тяжелым течением, высокой летальностью и многообразием клинических проявлений [2]. *Klebsiella* spp. обладают различными факторами патогенности [1, 2, 3, 4, 5, 6,

8]. Однако информация о них до сих пор неполная, и малоизученными остаются вопросы, связанные с распространенностью генетических маркеров факторов патогенности клебсиелл. Особую актуальность данная проблема приобретает в связи с высокой мобильностью нуклеотидных последовательностей, детерминирующих факторы патогенности, что позволяет им распространяться среди близкородственных бактерий. Именно интеграция, стабилизация и экспрессия генов вирулентности лежат в основе формирования новых свойств, в том числе патогенных [11].

В данном исследовании были изучены штаммы клебсиелл двух видов (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*) на присутствие нуклеотидных последовательностей генов *mag A*, *uge*, *kfi*, *bfp*, *stx 1*, *stx 2*. Хромосомный ген *mag A* является частью капсульного полисахарида кластера генов серотипа K1. Этот ген кодирует структурный белок наружной мембраны, необходимый для производства экзополисахарида,

и связан с продукцией слизи повышенной вязкости [13]. Экзополисахарид обеспечивает защиту бактериальной клетки от высыхания и от факторов иммунитета, а также способствует процессу адгезии. Ген *uge* кодирует уридин-дифосфат-галактозо-4-эпимеразу и играет существенную роль в формировании вирулентности микроба. Ген картирован на хромосоме 1p36-p35 [17]. Ген *kfu* кодирует систему поглощения железа сидерофорами, белками? связывающими ионы двухвалентного железа для дальнейшего транспорта через наружную мембрану клеточной стенки внутрь клетки, и снижают их содержание в тканях, что способствуют микроорганизму в конкурентной борьбе за субстрат (железо) с хозяином [13]. Присутствие гена, кодирующего формирование связывания пилей (*bfp*) между бактериями, приводит к образованию бактериальных агрегаций. Ген отвечает за инициацию адгезии бактериальной клетки с клеткой хозяина (эпителиоциты кишечника) и колонизацию эпителия слизистой толстой кишки человека. Продукты экспрессии гена были найдены на поверхности энтеропатогенных кишечных палочек (ЕПЕС). Он играет важную роль в обеспечении вирулентных свойств штаммов типичных ЕПЕС. Шигатоксин-продуцирующие микроорганизмы (*stx 1*, *stx 2*) являются важными пищевыми патогенами, ответственными за ряд болезней – от легкой диареи до тяжелых осложнений (заболеваний почек и центральной нервной системы) [9, 12, 14].

Ввиду того, что кишечник является резервуаром клебсиелл, а спектр изученных факторов патогенности остается узким, актуальной является проблема поиска патогенных свойств у штаммов, вегетирующих в кишечнике в качестве одного из членов нормального микробного сообщества. В свете достижений современной молекулярной биологии и генетики, которые привели к возникновению новых методов изучения генома и диагностики инфекционных заболеваний, представляет интерес использование этих методов для исследования факторов патогенности клебсиелл.

Цель работы: оценить патогенный потенциал аутоштаммов *Klebsiella* spp., изолированных от детей первого года жизни с дисбиозами кишечника посредством детекции генетических детерминант патогенности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы копрологические пробы 44 детей первого года жизни, у которых на основании микробиологических критериев был установлен дисбиоз кишечника с индикацией клебсиелл в диагностически значимых концентрациях ($\geq 10^4$ КОЕ/г) [10]. Бактериологическое исследование содержимого толстой кишки производили, согласно Отраслевому стандарту ОСТ 91500.11.0004-2003 [10] и в соответствии с утвержденными методическими рекомендациями. Выделенные микроорганизмы идентифицировали общепринятыми методами [2].

Для выделения ДНК бактерий из культуральной среды использовали комплект реагентов «ДНК-сорб-В» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Типирование проводили с 6 парами специфичных для клебсиелл праймеров (табл. 1), отобранных согласно рекомендациям [11, 12, 14].

Для ПЦР-амплификации использовали коммерческий набор AmpliSens-200-1 (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). ПЦР проводили с ДНК-матрицы (3 мкл), прямого и обратного праймеров (1 мкл). ДНК амплифицировали в соответствии с протоколом (табл. 2).

Электрофорез ПЦР-фрагментов ДНК клебсиелл проводили с использованием 1,0% агарозного геля в 1% трис-ацетатном буфере в течение 60 мин при 100 В, окрашивали бромистым этидием (1 %) и просматривали с помощью УФ-просвечивания. Выделенные гены были идентифицированы и определены на основе размера фрагмента (приведены в таблице 1).

Исследования проводили с аутоштаммами клебсиелл, выделенными у детей первого года жизни в течение 2012–2013 гг. (всего 44 аутоштамма). Для статистической обработки результатов использовали пакеты прикладных программ «STATISTICA», Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

У детей был выявлен микроразнообразие клебсиелл, дисбаланс который характеризовался тем, что на фоне высокой плотности бактерий рода *Klebsiella* ($> 10^4$ КОЕ/г) наблюдался дефицит бифидобактерий (63,6 %), лактобацилл (4,2 %), нормальной кишечной палочки (6,8 %). По результатам биохимического

Таблица 1
Нуклеотидные структуры праймеров, используемых для определения наличия генов патогенности клебсиелл [10]

Ген патогенности	Праймеры	Нуклеотидная последовательность праймера (5'–3')	Размер ампликона (п.н.)
<i>mag A</i>	<i>mag A-F mag A-R</i>	GGT GCT CTT TAC ATC ATT GC GCA ATG GCC ATT TGC GTT AG	1280
<i>uge</i>	<i>uge-F uge-R</i>	TCT TCA CGC CTT CCT TCA CT GAT CAT CCG GTC TCC CTG TA	534
<i>kfu</i>	<i>kfu-F kfu-R</i>	GAA GTG ACG CTG TTT CTG GC TTT CGT GTG GCC AGT GAC TC	797
<i>bfp</i>	<i>EP 1-F EP 2-R</i>	AAT GGT GCT TGC GCT TGC TGC GCC GCT TTA TCC AAC CTG GTA	326
<i>stx 1</i>	<i>VT 1-F VT 1-R</i>	CGC TGA ATG TCA TTC GCT CTGC CGT GGT ATA GCT ACT GTC ACC	302
<i>stx 2</i>	<i>VT 2-F VT 2-R</i>	CTT CGG TAT CCT ATT CCC GG CTGCTGTGACAGTGACAAACGC	516

Протокол исследований ПЦР

ПЦР-мишень	Название праймера	Условия для ПЦР				
		Первичная денатурация	Денатурация	Отжиг	Элонгация	Заключительная элонгация
mag A	Mag A-F	94 °C 1 мин	94 °C 30 сек	59 °C 45 сек	74 °C 2 мин	72 °C 6 мин
	Mag A-R					
30 циклов						
uge	Uge-F	94 °C 5 мин	94 °C 1мин	54 °C 45 сек	74 °C 1 мин	72 °C 7 мин
	Uge-R					
35 циклов						
kfu	Kfu-F	94 °C 5 мин	94 °C 1 мин	54 °C 45 сек	72 °C 1 мин	72 °C 7 мин
	Kfu-R					
35 циклов						
bfp	EP 1-F	94 °C 2 мин	94 °C 30 сек	56 °C 1 мин	72 °C 2 мин	72 °C 3 мин
	EP 2-R					
29 циклов						
stx 1	VT 1-F	94 °C 2 мин	94 °C 1 мин	55 °C 1 мин	72 °C 1 мин	72 °C 3 мин
	VT 1-R					
35 циклов						
stx 2	VT 2 F	94 °C 2 мин	94 °C 1 мин	55 °C 1 мин	72 °C 1 мин	72 °C 3 мин
	VT 2 R					
35 циклов						

типирования изоляты были отнесены к 2 видам – *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*.

Был произведён скрининг изолятов *Klebsiella* spp. на наличие нуклеотидных последовательностей генов, контролирующих синтез факторов патогенности *mag A*, *uge*, *kfu*, *bfp*, *stx 1*, *stx 2* методом ПЦР с использованием специфических праймеров (см. таблицу 1).

Таблица 3
Видовая характеристика изолятов *Klebsiella* spp. по признаку детекции генов патогенности

Ген патогенности	<i>Klebsiella oxytoca</i> (n = 24)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 20)
mag A	0	1 / 5,0 ± 4,8
uge	22 / 92,0 ± 5,5	18 / 90,0 ± 6,7
kfu	3 / 12,5 ± 6,7	6 / 30,0 ± 10,2
bfp	6 / 25,0 ± 8,8	1 / 5,0 ± 4,9
stx 1	7 / 29,2 ± 9,3	3 / 15,0 ± 8,0
stx 2	0	0

Примечание: количество изолятов / частота встречаемости (%).

Как показано в таблице 3, ген *mag A* встречался в 5 % случаев в *Klebsiella pneumoniae*, что свидетельствовало о редкой встречаемости штаммов, способных продуцировать слизистую субстанцию повышенной вязкости. В аутоштаммах клебсиелл обоих видов частота встречаемости гена *uge*, кодирующего уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразу и оказывающего

существенное влияние на вирулентность, регистрировалась примерно на одном уровне (92 % случаев в *K. oxytoca* и 90 % случаев в *K. pneumoniae*). Ген *kfu*, кодирующий систему поглощения железа, выявлялся в штаммах *K. pneumoniae* в 2 раза чаще (30 %), чем в *K. oxytoca* (12,5 %). Ген *bfp*, кодирующий образование связки пилей, обнаруживался в *K. oxytoca* в 5 раз чаще (25 %), чем в *K. pneumoniae* (5 %). Ген, кодирующий шига-подобный токсин (*stx 1*) был обнаружен в 29,2 % и 15,0 % случаев соответственно. Маркер гена *stx 2* не был зарегистрирован ни в одном из исследованных аутоштаммов.

Сочетания двух генов патогенности наблюдались достаточно часто (рис. 1), и, как правило, в основном они определялись с геном *uge*, который присутствовал практически в каждом аутоштамме. В штаммах в *K. oxytoca* было выявлено одновременное присутствие генов *uge* и *kfu* (8,3 % случаев), что в 2 раза реже чем в *K. pneumoniae*. Также встречались сочетания генов *uge* и *bfp*, *uge* и *stx 1* – в 25 % случаев соответственно. В 5 % случаев в изолятах *K. pneumoniae* регистрировалось сочетание генов *mag A* и *uge*. Присутствие трех генов патогенности (*uge* + *kfu* + *stx 1*) в 3 раза чаще наблюдалось в *K. pneumoniae* (15 %). В 9,1 % случаев (4 изолята) гены патогенности не были обнаружены. Одновременное присутствие генов, ответственных за патогенные свойства, усиливает вирулентность бактерий и способствует развитию инфекционных осложнений.

В исследовании показано, что у детей первого года жизни в кишечном биотопе которых регистри-

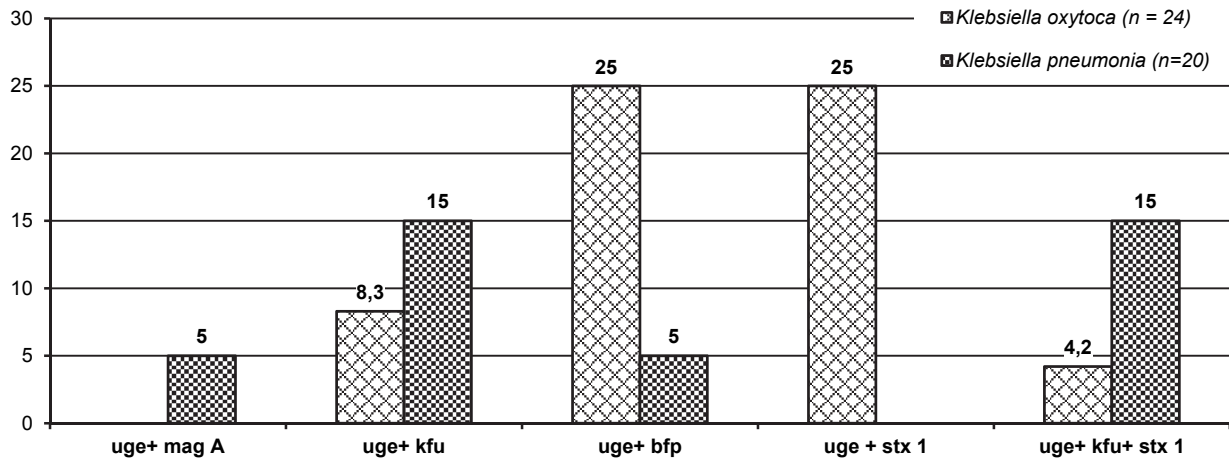


Рис. 1. Сочетаемость генов у двух видов клебсиелл (%).

руется высокая популяционная плотность двух видов клебсиелл, вегетируют штаммы с наличием генов патогенности. Наибольшее распространение (90 % и более) имеет ген *uge*, который с одинаковой частотой присутствует в генетическом материале обоих исследуемых видов (*K. oxytoca*, *K. pneumoniae*). Этот же ген в силу своего доминирования чаще регистрировался и в сочетаниях с другими определяемыми нами генами. Однако в аутоштаммах *K. oxytoca* он регистрировался в парах с *bfp* и *stx1* в каждом четвертом аутоштамме (25 %), тогда как в штаммах *K. pneumoniae* он чаще сочетался в паре с *kfu* (15 %), по сравнению с другим видом (8,3 %). Случаи тройного сочетания генов зарегистрированы в трех штаммах *K. pneumoniae* (15 %) и только в одном штамме *K. oxytoca* (4,2 %).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что среди штаммов клебсиелл, не являющихся клиническими, а вегетирующих в кишечнике детей в качестве составляющей аллохтонной микробиоты, может быть сосредоточен достаточно заметный патогенный потенциал. Дети первого года жизни наиболее уязвимы в связи с незрелостью иммунной системы и процессами сукцессии микроорганизмов в кишечнике. Поэтому детекция генов патогенности клебсиелл с помощью молекулярно-генетических методов позволит решить вопрос о правомерности эрадикационной терапии и повысит эффективность диспансеризации. Для выяснения роли клебсиелл с набором генов патогенности, вегетирующих в кишечнике детей, необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Бондаренко В.М. Генетические маркеры вирулентности условно патогенных бактерий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 3. – С. 94–99.
- Bondarenko V.M. Genetic markers virulence of pathogenic bacteria // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immune Biology. – 2011. – № 3. – P. 94–99. (in Russian)

2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 300.

- Bondarenko V.M., Matsulevitch T.V. Disbacteriosis of the intestine as a clinical and laboratory syndrome: current status of the problem. – М.: GEOTAR-media, 2007. – P. 300. (in Russian)

3. Бурганова Р.Ф. Изменение патогенности *Klebsiella pneumoniae* при дисбиозе кишечника, вызванного бластоцистной инвазией: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Челябинск, 2011. – 21 с.

- Burganova R.F. Change of pathogenicity of *Klebsiella pneumoniae* at intestinal dysbiosis caused by blastocyte invasion: synopsis of a candidate's thesis in biology. – Chelyabinsk, 2011. – 21 p. (in Russian)

4. Бухарова Е.В. и др. Оценка патогенного потенциала штаммов *Klebsiella* spp., изолированных из кишечного биотопа детей, на основе молекулярно-генетических маркеров // Матер. III междунар. науч.-практ. конф. «Человек: здоровье и экология» – Иркутск: НЦПВХ СО РАМН, 2013. – С. 31–39.

- Bukharova E.V. et al. Assessment of pathogenic potential of *Klebsiella* spp. Strains isolated from the intestinal biotope of children on the basis of molecular-genetic markers // Materials of the III International Research-to-Practice Conference "Human: health and ecology". – Irkutsk: SCRRS SB RAMS, 2013. – P. 31–39. (in Russian)

5. Егорова С.А., Кафтырева Л.А., Макарова М.А. Патогенный потенциал микроорганизмов рода *Klebsiella* как возбудителей острых кишечных инфекций // Вестник Военно-медицинской академии. – 2008. – Прил. 2 (22). – С. 535–536.

- Egorova S.A. Kaftyreva L.A., Makarova M.A. Pathogenic potential of *Klebsiella* microorganisms as causative pathogens of acute intestinal infections // Herald of the Military Medical Academy. – 2008. – App. 2 (22). – P. 535–536. (in Russian)

6. Жеребцова Н.Ю., Баймиев А.Х., Валишин Д.А., Мавзютов А.Р. Генетические маркеры патогенности условно патогенных энтеробактерий, выделенных у

детей и подростков при острых кишечных инфекциях // Журн. микробиол. – 2007. – № 2. – С. 3.

Zherebtsova N.U., Baidaev A.H., Valishin D.A., Maksutov A.R. Genetic markers of pathogenicity of opportunistic enterobacteria allocated in children and adolescents with acute intestinal infections // J. Microbiol. – 2007. – N 2. – P. 3. (in Russian)

7. Мавзютов А.Р., Фиалкина С.В., Бондаренко В.М. «Острова» патогенности условно патогенных энтеробактерий // Журн. микробиол. – 2002. – № 6. – С. 5–9.

Mavzyutov A.R., Fialkina S.V., Bondarenko V.M. «Islands» of pathogenicity conditionally pathogenic enterobacteria // J. Microbiol. – 2002. – N 6. – P. 5–9. (in Russian)

8. Мавзютов А.Р. Факторы патогенности оппортунистических энтеробактерий и их роль в развитии диареи // Журн. микробиол. – 2007. – № 1. – С. 89–97.

Mavzyutov A.R. Pathogenicity factors of opportunistic enterobacteria and their role in the development of diarrhea // J. Microbiol. – 2007. – N 1. – P. 89–97. (in Russian)

9. Иванова Е.И., Попкова С.М., Джioев Ю.П., Ракова Е.Б. Выявление генов патогенности, кодирующих способность к токсинообразованию, у штаммов *Escherichia coli*, выделенных из кишечного биотопа детей // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2 (90). – С. 111–114.

Ivanova E.I., Popkova S.M., Dzhioev Yu.P., Rakova E.B. Detection of pathogenicity genes encoding the ability to toxin production in *Escherichia coli* strains isolated from intestinal biotope of children // Bul. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 1 (90). – P. 111–114. (in Russian)

10. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утв. 09.06.03.

Industrial standard OST 91500.11.0004-2003. Protocol of management of patient. Intestinal dysbacteriosis. Approved 09.06.03. (in Russian)

11. Aher T., Roy A., Kumar P. Molecular detection of virulence genes associated with pathogenicity of *Klebsiella* spp. isolated from the respiratory tract of apparently healthy as well as sick goats // Israel Journal of Veterinary Medicine. – 2012. – Vol. 67 (4). – P. 249–252.

12. Blanco M., Blanco J.E., Mora A., Rey J. Et al. Serotypes, virulence genes, and intimin types of shiga toxin (verotoxin) – producing *Escherichia coli* isolates from healthy in Spain // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, N 4. – P. 1351–1356.

13. Fang C.T., Chuang Y.P., Shun C.T. et al. A novel virulence gene in *K. pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications // J. Exp. Med. – 2004. – Vol. 199. – P. 697–705.

14. Gunzburg S.T., Tornieporth N.G., Riley L.W. Identification of enteropathogenic *Escherichia coli* by PCR-based detection of the bundle-forming Pilus gene // J. Clin. Microbiol. 1995. – Vol. 33, N 5. – P. 1375–1377.

15. Maroncle N., Balestrino D., Rich C. Et al. Identification of *Klebsiella pneumoniae* genes involved in intestinal colonization and adhesion using signature-tagged mutagenesis // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70 (8). – P. 4729–4734.

16. Niyogi S.K., Pal A., Mitra U. Et al. Enteropathogenic *Klebsiella pneumoniae* in association with childhood diarrhea // Indian J. Med. Res. – 2000. – Vol. 112. – P. 133–134.

17. Regue M., Hita B., Pique A. et al. Gene *uge* is essential for *K. pneumoniae* virulence // Infect. Immun. – 2004. – P. 54–61.

Сведения об авторах

Бухарова Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 33-34-41; e-mail: buharowa.ekaterina@yandex.ru)

Попкова София Марковна – доктор биологических наук, руководитель лаборатории микроэкологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Ракова Елена Борисовна – научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Джioев Юрий Павлович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (e-mail: alanir07@mail.ru)

Иванова Елена Иннокентьевна – младший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Шабанова Наталья Михайловна – младший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Немченко Ульяна Михайловна – младший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Information about the authors

Bukharova Ekaterina Vladimirovna – junior research officer of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Karl Marks str., 3, Irkutsk, 664025; tel.: 8 (3952) 33-39-52; e-mail: buharowa.ekaterina@yandex.ru)

Popkova Sofia Markovna – M.S. in biology, head of the laboratory of microecology of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Rakova Elena Borisovna – scientific officer of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Dzhioev Yuriy Pavlovich – candidate of biological science, senior research officer of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (e-mail: alanir07@mail.ru)

Ivanova Elena Innokentjevna – junior research officer of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Shabanova Natalya Mikhaylovna – junior research officer of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Nemchenko Ulyana Mikhaylovna – junior research officer of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

С.Н. Жданова ^{1, 6}, О.Б. Огарков ^{1, 2}, А.Д. Молонов ³, М.В. Бадлеева ⁴, Л.С. Унтанова ⁵,
Е.Д. Савилов ^{1, 2}, Ю.А. Баранова ^{1, 6}, Л.В. Тейхриб ^{1, 6}, П.В. Корнилова ⁷

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГЕНОТИПОВ *M. TUBERCULOSIS* ИЗ ПРИГРАНИЧНЫХ РАЙОНОВ МОНГОЛИИ И РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)
² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России (Иркутск)
³ Кяхтинский противотуберкулезный диспансер (Кяхта)
⁴ ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)
⁵ Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г.Д. Дугаровой (Улан-Удэ)
⁶ ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет» (Иркутск)
⁷ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Исследован MIRU-VNTR генетический полиморфизм 156 штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих на приграничных территориях Монголии и Бурятии. На фоне значительного присутствия штаммов генотипа Beijing (44/57 (77,2 %)) обнаружено превалирование эпидемически значимого субтипа Beijing MIT17 (29/44 (65,9 %)) у пациентов из Монголии.

Ключевые слова: туберкулез, генотип Beijing, *M. tuberculosis*

COMPARATIVE STUDY OF *M. TUBERCULOSIS* GENOTYPES FROM BORDER DISTRICTS OF MONGOLIA AND BURYATIA

S.N. Zhdanova ^{1, 6}, O.B. Ogarkov ^{1, 2}, A.D. Molonov ³, M.V. Badleeva ⁴, L.S. Untanova ⁵,
E.D. Savilov ^{1, 2}, U.A. Baranova ^{1, 6}, L.V. Teykhril ^{1, 6}, P.V. Kornilova ⁷

¹ Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk
² Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk
³ Kyakhta Tuberculosis Dispensary, Kyakhta
⁴ Buryat State University, Ulan-Ude
⁵ Republican Clinical Tuberculosis Dispensary named after G.D. Dugarova, Ulan-Ude
⁶ Irkutsk State University, Irkutsk
⁷ Irkutsk State Medical University, Irkutsk

MIRU-VNTR genetic polymorphism of 156 strains of *M. tuberculosis* was studied. On the background of significant presence of Beijing genotype strains (44/57 (77,2 %)) we discovered prevalence of epidemically significant Beijing subtype MIT17 (29/44 (65,9 %)) in patients from Mongolia.

Key words: tuberculosis, Beijing genotype, *M. tuberculosis*

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 12-04-31475 «Исследование филогенетических взаимоотношений основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* по 24 локусам MIRU-VNTR для реконструкции истории эпидемий туберкулеза в прошлом и настоящем на территории Якутии, Бурятии и Иркутской области» и частичной поддержке гранта РФФИ 13-04-00605 «Идентификация SNPs специфических для маловирулентных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* методом геномного секвенирования».

ВВЕДЕНИЕ

В 2013 г. в России заболеваемость туберкулезом составила 67,3 на 100 тыс. населения, что свидетельствует о выраженных тенденциях стабилизации ситуации на общероссийском уровне. Однако регистрируемые показатели эпидемиологической обстановки по туберкулезу существенно различаются в субъектах Российской Федерации. Наибольшие значения заболеваемости и смертности регистрируют в ряде субъектов, в основном расположенных в Сибири и на Дальнем Востоке. Республика Бурятия входит в число лидеров по уровням заболеваемости

и смертности от туберкулеза. Генетические исследования популяции возбудителя, циркулирующего на данной территории, свидетельствуют о значительном преобладании штаммов генотипа Пекин, его основных субтипов MIT16 и MIT17, а также уникального субтипа MIT642, которые в равной степени распространены среди монголоидов и славян, длительно проживающих на территории Бурятии. Представляет интерес выяснение причин столь значительного представительства генотипа Пекин, которое может быть связано с миграционными связями с другими регионами России и зарубежья. Монголия, имеющая традиционно тесные отношения с Россией, в частности с Бурятией, характеризуется высокими показателями заболеваемости туберкулезом, особенно в приграничных аймаках [3, 6]. В этой связи целью настоящего исследования стало проведение первичного скрининга генетических особенностей микобактерий, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом легких на территории с интенсивным миграционным потоком из приграничных районов Монголии и Республики Бурятии, и сравнение спектра их генотипов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании использованы ДНК микобактерий туберкулеза, выделенные от пациентов с впервые выявленным заболеванием, проходивших лечение в Республиканском противотуберкулезном диспансере, г. Улан-Удэ (жители Бурятии) и при личном обращении жителей приграничных аймаков Монголии в Кяхтинский противотуберкулезный диспансер для исследования мокроты в 2011–2013 гг. Штаммы были получены от пациентов из выборок, значимо не отличающихся по половому и возрастному составу. Мужчины составили три четверти в каждой из выборок (Бурятия – 75,8 % (75/99), Монголия – 75,4 % (43/57)), средний возраст составил $41,3 \pm 3,7$ года (Бурятия) и $39,0 \pm 2,8$ лет (Монголия). ДНК собранных нами изолятов выделяли и генотипировали методами MIRU-VNTR по 12 локусам и методом делеционного анализа по RD 105 и 207, как описано ранее [1, 5]. Статистическую обработку данных проводили в редакторе электронных таблиц MS Excel 7.0 и с использованием пакета статистических программ «Statistica for Windows» (версия 6.0). Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Генотип Beijing, относящийся к Восточно-Азиатской генетической линии, среди штаммов МБТ, полученных от жителей Монголии, встречался более часто ($\chi^2 = 5,53$; $p = 0,018$), чем в Бурятии (58/99 (58,8 %)). Среди штаммов из Монголии обнаружено 77,2 % (44/57) изолятов Восточно-Азиатской линии в изучаемой выборке, остальные 13 (22,8 %) были отнесены к другим семействам. Эти изоляты были сгруппированы по принадлежности к следующим генетическим семействам: T1 (5 штаммов), LAM и H (по 2 штамма), X3 (1 штамм). Неклассифицирован-

ные по MIRU-VNTR-12 изоляты присутствовали в 3 случаях.

Описанная выше выборка имела также значимые отличия от полученных нами ранее данных по Бурятии [7] по частоте и видам встречающихся субтипов генотипа Beijing и, в частности, от выборки штаммов от впервые выявленных больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в Республиканском противотуберкулезном диспансере. Так, у жителей из приграничных аймаков Монголии более часто ($\chi^2 = 20,73$ с поправкой Йейтса $p = 0,0001$) выявляли эпидемически распространенный субтип генотипа Beijing MIT 17 (29/44 (65,9 %)), по сравнению с данными по Бурятии (7/58 (12,1 %)). Другие известные субтипы генотипа Beijing, за исключением MIT 499 и MIT 84, встречались среди больных из Бурятии. Так, MIT 16, 84 и 721 обнаружены в обеих выборках штаммов (рис. 1). Однако изоляты из Бурятии показали более широкое разнообразие генотипа Beijing (MIT 82, 87, 135, 137, 245, 571, 642 и 707), что может быть связано с размером выборки и также другими факторами. Так, половина количества штаммов из Бурятии были получена от больных из Улан-Удэ (48/99 (48,5 %)), и только 5 проанализированных случаев туберкулеза были из приграничных районов, поэтому достаточно сложно на уровне первично скрининга осуществить поиск причинно-следственных связей появления тех или иных единичных субтипов Beijing на сопредельных территориях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное в настоящем исследовании прева-лирование эпидемически значимого субтипа Beijing MIT17 (29/44 (65,9 %)) на фоне значительного присутствия штаммов генотипа Beijing (44/57 (77,2 %)) у пациентов из Монголии требует рассмотрения и осмысления этого феномена. Описанный в глобальной базе данных SITVIT субтип MIT17 соответствует

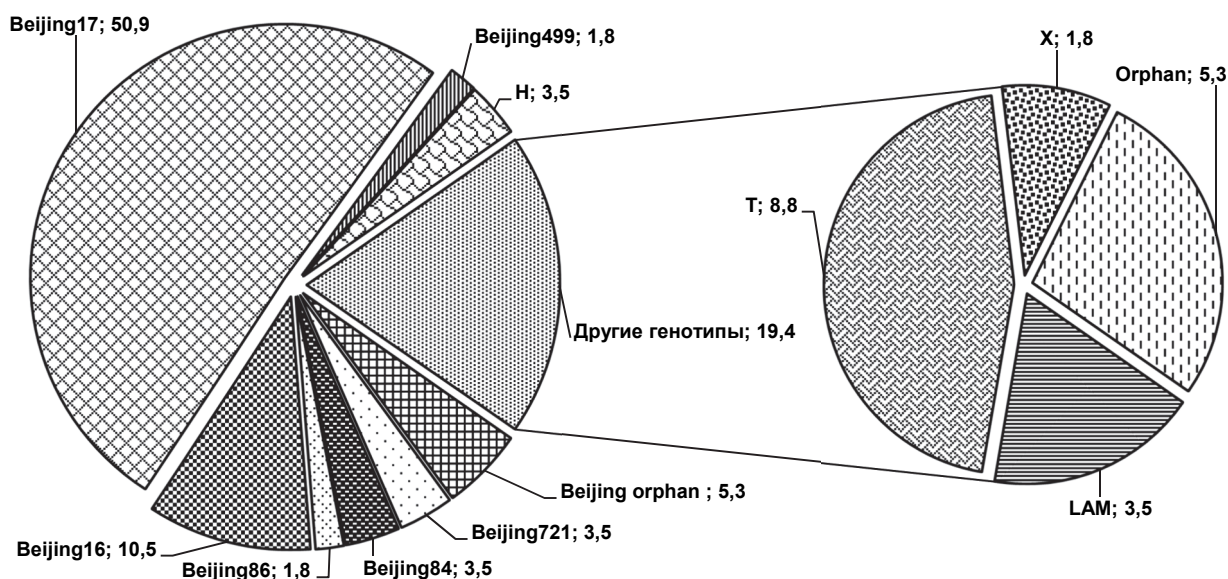


Рис. 1. Структура генотипов штаммов, выделенных от больных туберкулезом, проживающих в северных приграничных районах Монголии (%): указаны название генотипа, MIT (международный номер MIRU-VNTR-профиля в базе данных SITVIT) и процентное количество штаммов выборки.

широко известному высокотрансмиссивному субтипу B0/W148 генотипа Beijing, впервые описанному по результатам сполитипирования, в том числе и 20 штаммов, полученных из Монголии [10]. Важное свойство этого субтипа заключается в широкой распространенности на территории России и некоторых стран бывшего СССР (Украина, Абхазия) и практически полном отсутствии на территории других стран с абсолютным доминированием генотипа Beijing в популяции возбудителя туберкулеза [8].

И.В. Мокроусовым предложена модель возникновения субтипа MIT17 в Новосибирской области и его распространения с волнами миграции населения в СССР в 60–80-е гг. XX в. после освоения целинных земель [8]. Однако полученные нами данные ставят под сомнение постулируемое автором место возникновения субтипа B0/W148/MIT17. Действительно, существует определенная неравномерность распределения этого субтипа по территории России в виде уменьшения доли штаммов микобактерий туберкулеза субтипа MIT17 от восточных областей страны к западным. Однако, по данным И.В. Мокроусова с соавт. [9], вклад штаммов субтипа MIT17 генотипа Beijing в Калининграде достигает 30 % от общего числа изолятов, что соответствовало наибольшей распространенности этого субтипа не только на территории России, но и в мире. Следует принять во внимание, что описываемый субтип MIT 17 не встречается ни на территории внутренней Монголии, более 60 лет назад вошедшей в состав Китая, ни в северных провинциях Китая, граничащего с Монголией [8].

Теперь в рамках обсуждения можно представить иные аргументы относительно места возникновения высоковирулентного и трансмиссивного субтипа MIT17 и причин укоренения этих штаммов на территории России. Рассмотрим возможность возникновения исследуемого субтипа за пределами СССР. Исследуя этот вопрос, И.В. Мокроусов не смог выделить ни одну из стран Восточной и Юго-Восточной Азии в качестве потенциального источника штаммов этого субтипа [8]. Однако при анализе данных различных исследователей были обнаружены данные, свидетельствующие о том, что такими регионами могли быть Монголия и Тува.

Более раннее, чем настоящее, исследование по регионам дифференцирования (RD) на территории Монголии свидетельствует о том, что около 58 % штаммов относились к Восточно-Азиатской генетической линии. Такое количество было близко к распространенности данного семейства на территории России и ряда Юго-Азиатских стран, а также южных провинций Китая [2]. Как было указано выше, нами показано еще более широкое распространение штаммов генотипа Beijing среди больных туберкулезом, жителей северных приграничных аймаков Монголии.

Может быть предложен и другой вариант сценария распространения субтипа MIT17. Наличие изучаемых профилей, обнаруженное в 21,9 % штаммов от общего числа в Туве [4], также говорит в пользу того, что жители этого региона могли быть источником происхождения вышеуказанного субтипа, поскольку Тува только с 1944 г. вошла в состав СССР и всегда

имела достаточно близкий территориальный и культурный контакт с пограничной Монголией.

Исходя из вышеизложенного, в настоящем исследовании в качестве наиболее вероятного места возникновения субтипа MIT17 генотипа Beijing предполагается территория Монголии и Тувы, с которыми как СССР, так и Россию всегда связывали обширные культурно-хозяйственные связи, сопровождающиеся перемещением больших потоков населения в обоих направлениях. Безусловно, без полноценного развернутого исследования штаммов микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории Монголии, нельзя однозначно утверждать, правомочна ли вышеизложенная гипотеза. Поэтому необходимы дальнейшие исследования региона Монголии как возможного источника современного высокотрансмиссивного субтипа генотипа Beijing.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Степаненко Л.А., Лац А.А. и др. Применение делеционного анализа по RD105 для выявления генотипа Пекин *Mycobacterium tuberculosis* // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 194–197.
2. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Stepanenko L.A., Lats A.A. et al. Use of deletion analysis by RD105 for the detection of Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* // Bull. ESSC SB RAMS. – 2011. – N 2. – P. 194–197. (in Russian)
3. Кириллова Н.В., Федосова Е.А., Наранбат Н., Оюунтуяа Т. и др. Структура популяции *M. tuberculosis* в Монголии по результатам генотипирования полиморфизмов больших последовательностей // Мол. ген. микробиол. вирусол. – 2011. – № 4. – С. 3–7.
4. Kirillova N.V., Fedosova E.A., Naranbat N., Oyuntuya T. et al. Structure of *M. tuberculosis* population in Mongolia according to the results of genotyping of large-sequence polymorphisms // Molecular Genetics, Microbiology and Virology. – 2011. – N 4. – P. 141–145. (in Russian)
5. Мархаев А.Г., Молонов А.Д., Убеева И.П., Бадлеева М.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в районах приграничных с неблагополучными по туберкулезу странами // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2 (66). – С. 271–273.
6. Markhaev A.G., Molonov A.D., Ubeeva I.P., Badleeva M.V. et al. Epidemiological situation of tuberculosis in regions with disadvantaged countries on tuberculosis // Bull. ESSC SB RAMS. – 2009. – N 2 (66). – P. 271–273. (in Russian)
7. Матрашкин А.Г., Месько Е.М., Беякова Н.К., Андреевская С.Н. и др. Генотипическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из Республики Тыва // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 37–40.
8. Matrashkin A.G., Mesko E.M., Belyakova N.K., Andreevskaya S.N. et al. Genotypic characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains from the Republic of Tuva // Problems of Tuberculosis and Lung Disease. – 2004. – N 3. – P. 37–40. (in Russian)
9. Медведева Т.В., Огарков О.Б., Некипелов О.М., Ушаков И.В. и др. MIRU-VNTR генотипирование штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Восточной Сибири:

семейство Beijing против Kilimanjaro // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2004. – № 4. – С. 33–38.

Medvedeva T.V., Ogarkov O.B., Nekipelov O.M., Ushakov I.V. et al. MIRU-VNTR genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* strains in Eastern Siberia: Beijing family versus Kilimanjaro // Molecular Genetics, Microbiology and Virology. – 2004. – N 4. – P. 33–38. (in Russian)

6. Молонов А.Д. Фактор миграции и особенности эпидемического процесса туберкулеза в приграничном районе: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30. – Иркутск, 2004. – 155 с.

Molonov A.D. Migration factor and features of the epidemic process of tuberculosis in the border area: medical candidate's thesis: 14.00.30. – Irkutsk, 2004. – 155 p. (in Russian)

7. Огарков О.Б., Жданова С.Н., Зарбуев А.Н., Бадлеева М.В. и др. Полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в пенитенциарной системе Бурятии: высокая распространенность

генотипа Пекин // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 6. – С. 54–57.

Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Zarbuev A.N., Badleeva M.V. и др. Genetic polymorphism of *Mycobacterium tuberculosis* from patients in the penitentiary system of Buryatia: high prevalence of Beijing family strains // Siberian Medical Journal. – 2012. – N 6. – P. 54–57. (in Russian)

8. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis* // Clin. Microbiol. Rev. – 2013. – Vol. 26. – P. 342–360.

9. Mokrousov I., Otten T., Zozio T., Turkin E. et al. At Baltic crossroads: a molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population diversity in Kaliningrad, Russia // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2009. – Vol. 55 (1). – P. 13–22.

10. Van Soolingen D., Qian L., de Haas P.E. et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia // J. Clin. Microbiol. – 1995. – Vol. 33. – P. 3234–3238.

Сведения об авторах

Жданова Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3)

Огарков Олег Борисович – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Молонов Александр Даши-Дондопович – кандидат медицинских наук, главный врач Кяхтинского противотуберкулезного диспансера

Бадлеева Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет»

Унтанова Лариса Семеновна – кандидат биологических наук, заведующая организационно-методическим отделом Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера им. Г.Д. Дугаровой

Савилов Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Баранова Юлия Александровна – лаборант, студентка 4 курса биолого-почвенного факультета ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет»

Тейхриб Лидия Владимировна – лаборант, студентка 4 курса биолого-почвенного факультета ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет»

Корнилова Полина Владимировна – студентка 6 курса фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Information about the authors

Zhdanova Svetlana Nikolaevna – candidate of medical science, senior research officer of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Karl Marks str., 3, Irkutsk, 664003)

Ogarkov Oleg Borisovich – candidate of biological science, head of the laboratory of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Molonov Alexander Dashi-Dondopovich – candidate of medical science, chief physician of Kyakhta Tuberculosis Dispensary

Badleeva Marina Vladimirovna – candidate of medical science, docent, assistant professor of the department of infectious diseases of Buryat State University

Untanova Larisa Semenovna – candidate of biological science, head of the organizational and methodological department of Republican Clinical Tuberculosis Dispensary named after G.D. Dugarova

Savilov Evgeniy Dmitrievich – M.D., professor, chief scientific officer of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Baranova Yuliya Alexandrovna – research assistant, 4th year student of biology and soil faculty of Irkutsk State University

Teykhril Lidia Vladimirovna – research assistant, 4th year student of biology and soil faculty of Irkutsk State University

Kornilova Polina Vladimirovna – 6th year student of the faculty of pharmacy of Irkutsk State Medical University

Л.В. Натяганова, В.В. Долгих, Е.В. Осипова, Л.Р. Колесникова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МНОГОФАКТОРНОГО ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ПРОГНОЗА ВОЗНИКНОВЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

Были обследованы 69 юношей в возрасте 14–17 лет диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ). Изучены наиболее информативные показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ – АОЗ) в крови подростков. Состояние системы ПОЛ – АОЗ оценивали путем определения содержания в крови диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, активности супероксиддисмутазы и уровня общей антиокислительной активности. По результатам многофакторного дискриминантного анализа предложен способ прогнозирования риска возникновения и тяжести течения эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, подростки, прогноз, многофакторный дискриминантный анализ

USE OF MULTIVARIATE DISCRIMINATIVE ANALYSIS FOR THE PREDICTION OF RISK OF ARTERIAL HYPERTENSION IN ADOLESCENTS

L.V. Natyaganova, V.V. Dolgikh, E.V. Osipova, L.I. Kolesnikova

Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

69 adolescents of 14–17 years with essential arterial hypertension (EAH) were examined. The most informative indices of lipid peroxidation and antioxidant defense (LPO – AOD) in the blood of adolescents were studied. The state of LPO – AOD system was assessed by determining diene conjugates, ketodienes and conjugated trienes concentrations, superoxide dismutase activity and total antioxidant activity. A method for prediction of the risk of essential hypertension in adolescents was proposed using multivariate discriminant analysis.

Key words: essential hypertension, adolescents, prognosis, multivariate discriminant analysis

Распространенность ЭАГ в детском и подростковом возрасте, по данным разных авторов, составляет до 18 % [5, 6, 7]. У большей части обследованных детей заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет его выявление, а значит и своевременное лечение. При этом почти у половины детей, имеющих уровень артериального давления (АД) выше нормы, в последующие годы уровень давления остается стабильно повышенным, а в 12 % случаев отмечается прогрессирование ЭАГ [4, 9, 10, 11, 12]. Для юношей прогнозирование риска развития эссенциальной артериальной гипертензии имеет особое значение, поскольку мужчины страдают чаще и тяжелее.

Самым простым методом диагностики ЭАГ является измерение АД на приеме у врача. Это позволяет приблизительно определить возможность отнесения обследуемых к группе страдающих гипертензией. Объективную оценку наличия АГ и уровня АД у обследуемых позволяет дать суточное мониторирование (СМАД), но этот метод достаточно дорогостоящий и требует больших затрат времени. Генетические исследования позволяют достаточно точно прогнозировать риск формирования АГ у подростков, однако практически они пока нереализуемы.

Используя данные лабораторной диагностики, можно построить математическую модель, с той или иной достоверностью позволяющую прогнозировать состояние пациента. Предложенная нами модель основана на результатах изучения некото-

рых показателей системы ПОЛ – АОЗ и оценки их значимости.

Соотношение активности окислительных процессов и антиоксидантной защиты не только отражает, но и во многом определяет интенсивность метаболизма, адаптационные возможности организма и риск возникновения различных патологических состояний. Недостаточность АОЗ у больных с артериальной гипертензией может приводить к усилению процессов липопероксидации и нарастанию содержания в крови токсических метаболитов этих реакций.

Клиническое течение эссенциальной артериальной гипертензии в каждом конкретном случае определяется индивидуальными особенностями нарушений обмена веществ в органах или системах больного, длительностью анамнеза, наследственными факторами, состоянием сосудов, стабильностью повышения уровня АД и так далее. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов является одним из важных звеньев патогенеза АГ. По мере прогрессирования заболевания возрастает содержание липоперекисей в сыворотке крови, а антиокислительная активность уменьшается [1].

Пероксидация липидов относится к универсальным метаболическим процессам, которые, как известно, контролируются многочисленными системами ферментативных и неферментативных антиокислителей. Между процессами перекисного окисления и реакциями, их ограничивающими, существует динамическая взаимосвязь. Если организм

способен удерживать антиокислительный гомеостаз, то некоторые отклонения от нормы обратимы. Если же восстановление АОЗ запаздывает, то нарастают клинические проявления патологического состояния. Важным элементом в этиологии артериальной гипертензии является дисбаланс в системе нейро-гуморальной регуляции [2, 11]. Гуморальная составляющая регуляторных систем организма зависит от ПОЛ, поскольку синтез биологически активных веществ начинается с реакции пероксидации свободных жирных кислот.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинко-функциональное обследование 69 юношей в возрасте 14–17 лет, из них 46 юношей – с эссенциальной артериальной гипертензией. Диагнозы вынесены в соответствии с современной классификацией, разработанной экспертной группой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Ассоциацией детских кардиологов России, утвержденной ВНОК и съездом кардиологов в 2003 году.

Программа обследования пациентов включала: клинко-анамнестическое обследование, электрокардиографию (Fukuda Denshi Cardiomax FX-3010), эхокардиографию (Megas, Италия), суточное мониторирование АД (Oxford Medilog Prima, Англия), ультразвуковое исследование почек и надпочечников, доплерографию почечных артерий, МРТ надпочечников и гипофиза по показаниям, а также клинко-лабораторные исследования: микроскопию мочевого осадка, исследование уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови, показатели ПОЛ – АОЗ в крови.

Основным методом исследования явилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Главным критерием служил индекс времени гипертензии (ИВ).

По этим критериям и в соответствии с клиническим осмотром все юноши были поделены на 3 группы:

1-я группа ($n = 23$) – группа контроля.

2-я группа ($n = 21$) – пациенты с лабильной формой эссенциальной артериальной гипертензии (ЛАГ), с повышением средних значений уровня систолического АД в дневное время выше 90-го перцентиля, сопряженностью систолической АГ с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышением индекса времени гипертензии для систолического артериального давления (САД) в дневное время от 25 до 50 %, повышенной вариабельностью уровня АД.

3-я группа ($n = 25$) – пациенты со стабильной формой эссенциальной артериальной гипертензии (САГ), у которых отмечали повышение средних значений уровня САД и ДАД (диастолического артериального давления) за все периоды суток выше 95-го перцентиля, повышение индексов времени гипертензии для САД и ДАД в дневное и ночное время более 50 %, повышение вариабельности уровня АД.

В качестве материала для биохимических исследований использовали плазму крови и гемолизат.

Данное исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ НШ-494.2012.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью выявления наиболее информативных показателей в оценке изменений процессов ПОЛ – АОЗ у подростков с различными формами ЭАГ количественно определялись следующие показатели: липидного обмена – общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛП НП), липопротеины очень низкой плотности (ЛП ОНП), липопротеины высокой плотности (ЛП ВП); перекисного окисления липидов – диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД-СТ), малоновый диальдегид (МДА); антиоксидантной защиты – уровень антиоксидантной активности (АОА), ретинол, α -токоферол и аскорбат в плазме крови, активность супероксиддисмутазы (СОД), окисленный и восстановленный глутатионы в гемолизате.

Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова – Смирнова; проверка равенства дисперсий с помощью F-критерия Фишера; проверка равенства средних значений в группах с помощью T-критерия Стьюдента. Реализация интегративного подхода с учетом факторов риска развития эссенциальной артериальной гипертензии позволит более эффективно осуществлять индивидуальные профилактические мероприятия [7].

Применение статистических методов, в частности дискриминантного анализа, все шире используется в медицине, позволяя не только определить наиболее значимые признаки развивающегося патологического процесса, но и отнести пациента в конкретную клиническую группу [3, 9]. Для выявления информативных показателей, которые выступают в роли предикторов, мы использовали многофакторный дискриминантный анализ.

Таковыми показателями, описывающими максимально возможные различия между группами подростков с ЛАГ, САГ и группой контроля, являются ДК, КД-СТ, общая АОА и СОД. Уравнения дискриминантных функций для этих групп имеют следующий вид:

$$F_1 = -5,97 + 1,19 \times X_1 + 0,14 \times X_2 - 1,11 \times X_3 + 2,77 \times X_4 - 3,70 \times X_5 - 3,59 \times X_6 \quad (1);$$

$$F_2 = -1,78 - 0,61 \times X_1 + 1,01 \times X_2 + 0,22 \times X_3 - 0,16 \times X_4 + 0,98 \times X_5 - 0,15 \times X_6 \quad (2);$$

$$F_3 = -5,13 - 0,60 \times X_1 - 1,31 \times X_2 + 0,88 \times X_3 - 2,87 \times X_4 + 2,77 \times X_5 + 3,83 \times X_6 \quad (3),$$

где: X_1 – содержание диеновых конъюгатов; X_2 – содержание кетодиенов и сопряженных триенов; X_3 – уровень антиоксидантной активности; X_4 – активность супероксиддисмутазы; X_5 – содержание общего холестерина; X_6 – содержание липопротеинов очень низкой плотности.

Значения показателей стандартизованы.

При $F_1 > F_2$ и $F_1 > F_3$ более вероятным будет отнесение пациента к группе здоровых.

При $F_2 > F_1$ более вероятным будет отнесение пациента в группу с лабильной артериальной гипертензией.

При $F_3 > F_1$ более вероятным будет отнесение пациента в группу со стабильной артериальной гипертензией.

Правильность классификации составила 98,4 %, что служит достаточно надежным критерием отнесения пациентов к группам.

Показатель правильной классификации для группы контроля составил 100 %. Это свидетельствует о том, что по показателям ПОЛ группа здоровых подростков четко обособлена от пациентов с ЭАГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя выявленные различия между группами, можно заключить, что они охватывают все звенья системы ПОЛ – АОЗ. Предлагаемая модель позволяет прогнозировать возникновение и тяжесть течения ЭАГ в популяции подростков 14–17 лет, проживающих в городе Иркутске.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П. и др. Закономерности изменений показателей процесса пероксидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1. – С. 119–122.
2. Darenkaya M.A., Kolesnikova L.I., Bardimova T.P. et al. Regularities of changes in parameters of lipid peroxidation process in nearly healthy people in different age periods of reproductive system formation // Bul. ESSC SB RAMS. – 2006. – № 1. – P. 119–122. (in Russian)
3. Дзятковская Е.Н., Колесникова Л.И., Долгих В.В. Информационное пространство и здоровье школьников. – Новосибирск, 2002. – 132 с.
4. Dzyatkovskaya E.N., Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V. Information space and health of schoolchildren. – Novosibirsk, 2002. – 132 p.
5. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Долгих В.В. и др. Оценка процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 29–31.
6. Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Dolgikh V.V. Assessment of processes of lipoperoxidation in adolescents with essential arterial hypertension using the integral indicator // Clinical Laboratory Diagnostics. – 2012. – N 6. – P. 29–31.
7. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Баирова Т.А., Бимбаев А.Б.-Ж. Эссенциальная артериальная гипертензия и гены ренин-ангиотензиновой системы. – Новосибирск: Наука, 2008. – 108 с.
8. Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Bairova T.A., Bimbaev A.B.-G. Essential hypertension and genes of renin-angiotensin system. – Novosibirsk, 2008. – 108 p.
9. Колесникова Л.И., Натяганова Л.В., Осипова Е.В. и др. Формирование окислительного стресса у мальчиков-подростков с артериальной гипертензией // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 43–45.
10. Kolesnikova L.I., Ntyaganova L.V., Osipova E.V. Oxidative stress formation in teenage boys with hypertension // Diagnostic Issues in Pediatrics. – 2012. – Vol. 4, N 4. – P. 43–45.
11. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Леонтьева И.В., Бугун О.В. Эссенциальная артериальная гипертензия у детей и подростков: клинико-функциональные варианты. – Иркутск: РИЭЛ, 2008. – 180 с.
12. Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Leontyeva I.V., Bugun O.V. Essential hypertension in children and adolescents: clinical and functional variants. – Irkutsk: RIEL, 2008. – 180 p.
13. Леонтьева И.В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 7–18.
14. Leontyeva I.V. Problem of arterial hypertension in children and adolescents // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2006. – N 5. – P. 7–18.
15. Максимович Н.А. Современные подходы к скрининговой диагностике дисфункции эндотелия у детей с вегетативными расстройствами: результаты дискриминантного анализа // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 47–50.
16. Maximovich N.A. Current approaches to screening diagnostics of endothelial dysfunction in children with vegetative disorders: results of discriminative analysis // Diagnostic Issues in Pediatrics. – 2011. – Vol. 3, N 2. – P. 47–50.
17. Никитин Ю.П., Панин Л.Е., Воевода М.М. и др. Вопросы атерогенеза. – Новосибирск, 2005. – 371 с.
18. Nikitin Yu.P., Panin L.E., Voevoda M.M. et al. Atherogenesis issues. – Novosibirsk, 2005. – 371 p.
19. Розанов В.Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22-летнее проспективное наблюдение) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 27–41.
20. Rozanov V.B. Prognostic value of arterial pressure in adolescence (22-year follow-up) // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2006. – N 5. – P. 27–41.
21. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система // М.: Бином, 2005. – 466 с.
22. Roitberg G.E., Sturynskiy A.V. Internal medicine. Cardiovascular system. – Moscow: Binom, 2005. – 466 p.
23. Симонова Г.И., Никитин Ю.П., Глушанина О.М. и др. Артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистой смертности в городской сибирской популяции // Бюллетень СО РАМН. – № 4 (122). – 2006.
24. Simonova G.I., Nikitin Yu.P., Glushanina O.M. et al. Arterial hypertension and risk of cardiovascular mortality in an urban Siberian population // Bulletin SB RAMS. – 2006. – № 4 (122). – P. 88–92. (in Russian)

Сведения об авторах

Натяганова Лариса Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: 8 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: irklara@yandex.ru)

Осипова Елена Владимировна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Долгих Владимир Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Колесникова Лариса Романовна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории проблем общественного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Information about the authors

Natyaganova Larisa Viktorovna – candidate of biological science, research officer of the laboratory of pathophysiology of reproduction of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003)

Osipova Elena Vladimirovna – M.D., chief research officer of the laboratory of pathophysiology of reproduction of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Dolgikh Vladimir Valentinovich – M.D., professor, deputy director of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Kolesnikova Larisa Romanovna – candidate of medical science, junior scientific research officer of the laboratory of public health problems of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 578.833.29:616-039.52/1-925

Т.В. Туник ¹, Е.В. Арбатская ¹, А.В. Ляпунов ¹, М.А. Хаснатинов ¹, И.В. Петрова ¹,
Э.Л. Манзарова ¹, Л.Н. Яшина ², Г.А. Данчинова ¹

О ХАНТАВИРУСАХ У ЛЮДЕЙ И МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В ПРИБАЙКАЛЬЕ

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)² ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Кольцово)

В работе представлены результаты рекогносцировочных исследований сывороток крови людей в Прибайкалье на наличие антител к хантавирусам, а также образцов тканей (легких) мелких млекопитающих на наличие антигена хантавирусов. Проведённое нами исследование показало, что жители Прибайкалья имеют контакт с такими опасными патогенами, как хантавирусы. Об этом свидетельствует наличие антител к вирусу геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в сыворотках крови. Из 379 проанализированных образцов сывороток крови людей у 3,7 % выявлено наличие иммуноглобулинов классов М и G к хантавирусам. Иммуноглобулины класса М найдены в 1,6 % случаев, иммуноглобулины класса G к хантавирусам – в 2,1 % случаев. У двух пациентов с иммуноглобулинами классов М и G, у которых были обнаружены предполагаемые следы хантавирусной инфекции, были жалобы на гипертермию до 40,5 °С и слабость. Сыворотки крови с положительными результатами на наличие антител к возбудителям ГЛПС выявлены у жителей Иркутской области. В исследованных образцах легких мышевидных грызунов и насекомоядных, собранных в Ангарском, Иркутском, Заларинском, Усть-Кутском районах Иркутской области, а также в Тункинском районе Республики Бурятия антиген хантавирусов не был обнаружен.

Ключевые слова: хантавирусы, ГЛПС, антиген и антитела к возбудителям ГЛПС (IgG и IgM)

TO HANTAVIRUS INFECTION IN PEOPLE AND SMALL MAMMALS IN BAIKAL AREA

T.V. Tunik ¹, E.V. Arbatskaya ¹, A.V. Lyapunov ¹, M.A. Khasnatinov ¹, I.V. Petrova ¹,
E.L. Manzarova ¹, L.N. Yashina ², G.A. Danchinova ¹

¹ Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk² State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo

The article describes the results of reconnaissance surveys of blood serums of humans in Baikal area for hantavirus antibodies and of tissue specimens (lungs) of small mammal for hantavirus antigens. This investigation demonstrated that Baikal area inhabitants contact such dangerous pathogens as hantaviruses. It's proved by the presence of hantavirus antibodies in human serum samples. IgG or IgM antibodies to hantaviruses were found in 3,7 % of 379 tested serum samples. IgM were found in 1,6 % of cases, IgG – in 2,1 % of cases. 2 patients with IgG and IgM with suspected traces of hantavirus infection had complaints to hyperthermia (up to 40,5 °C) and wasting. Blood serums with positive results of hantavirus antibodies were found in residents of Irkutsk region. Hantavirus antigens weren't found in researched lung samples of mouse-like rodent and insectivores from Angarsk, Irkutsk, Zalari and Ust-Kut districts of Irkutsk region and Tunkinsky district of Republic of Buryatia.

Key words: hantaviruses, hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), antigen and antibodies to hantavirus (IgM and IgG)

ГЛПС – острое природно-очаговое заболевание зоонозной природы, возбудителем которого являются представители рода хантавирусов (*Hantavirus*) семейства *Bunyaviridae*. У человека ГЛПС характеризуется циклическим течением, синдромом интоксикации, лихорадкой, геморрагическими проявлениями и развитием у большинства больных острой почечной недостаточности [2]. В Российской Федерации среди природно-очаговых болезней ГЛПС по уровню заболеваемости занимает одно из первых мест [3].

В настоящее время общепризнан воздушно-пылевой путь заражения хантавирусами [21]. Известно уже более 25 видов хантавирусов, имеющих серологические и генетические различия. 5 видов являются возбудителями ГЛПС на территории России: Хантаан

(природный носитель – полевая мышь на Дальнем Востоке); Амур (восточно-азиатская лесная мышь на Дальнем Востоке); Сеул (серая крыса на дальнем Востоке); Пуумала (рыжая полевка в европейской части России и Западной Сибири); Добrava (полевая мышь – в центральной европейской части РФ, казакская лесная мышь – на юге европейской части РФ) [12, 16, 17]. В ряде работ появились новые сведения об обнаружении разнообразных хантавирусов в насекомоядных и рукокрылых и предположение о том, что последние являлись исходным хозяином для предковых форм хантавирусов [20, 23].

В соответствии с действующими нормативными документами с целью определения распространения ареала инфекции и оценки санитарно-эпидемиоло-

гической ситуации должны проводиться зоологическое обследование и анализ иммунной структуры населения. При этом зоологический мониторинг не организован в большинстве территорий Дальневосточного, Сибирского, Южного и Северо-Кавказского федеральных округов [11].

Управлением Роспотребнадзора по Иркутской области организован мониторинг циркуляции вирусов ГЛПС [14]. Заболевания ГЛПС на территории области не регистрируются [4, 5]. В этой связи для выявления неясно выраженных, замаскированных и стертых форм хантавирусной инфекции нами было проведено исследование уровня напряженности иммунитета населения Прибайкалья к хантавирусам, а также продолжены исследования их природных очагов в Иркутской области и Республике Бурятия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели методом случайной выборки были взяты, исследованы и проанализированы 379 образцов сывороток крови людей, обратившихся в Центр диагностики и профилактики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН с укусом клеща в анамнезе, зарегистрированные в электронных базах [6, 7]. Исследование проведено с разрешения комитета по биомедицинской этике ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН и информированного согласия пациентов.

Трудности, связанные с выделением вируса от больных ГЛПС, выдвигают на первое место серологические методы исследования [9]. Для выявления иммуноглобулинов классов М и G к хантавирусам штаммов *Hantaan*, *Seoul*, *Puumala*, *Dobrava* применяли иммуноферментный анализ с тест-системами производства «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Кроме этого подверглись исследованию 94 образца легких млекопитающих, отловленных в Ангарском, Иркутском, Заларинском, Усть-Кутском районах Иркутской области, а также в Тункинском районе Республики Бурятия в 2007, 2011–2013 гг. Для определения антигенов хантавирусов в приготовленных по стандартной методике 10% суспензиях легких использовали иммуноферментный анализ с тест-системами «Хантагност» производства ИПиВЭ им. М.П. Чумакова РАМН.

Для обработки результатов исследования применяли стандартные статистические методы.

На основании полученных материалов была создана и зарегистрирована электронная база данных «Мониторинг хантавирусов в Иркутской области» (ИАС «Хантавирусы») [13]. В этой информационно-аналитической системе собрана информация о наличии антигена, IgM- и IgG-антител к хантавирусам, а также вся необходимая статистическая информация по пациентам и диагностике их сывороток крови, позволяющая оценить состояние по проблеме хантавирусов в регионе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании на наличие антигена возбудителей ГЛПС проанализированы образцы легких 87

мышевидных грызунов 10 видов и 7 особей насекомоядных рода *Sorex* (табл. 1).

В исследованных образцах легких мышевидных грызунов и насекомоядных, собранных в Ангарском, Иркутском, Заларинском, Усть-Кутском районах Иркутской области, а также в Тункинском районе Республики Бурятия в 2007 и 2011–2013 гг. антиген хантавирусов не был обнаружен, что, скорее всего, связано с малым объемом выборки на фоне циклического снижения инфицированности млекопитающих хантавирусами.

Действительно, в наших предыдущих исследованиях 1991–2007 гг. было установлено, что только 2,8 % мышевидных грызунов и насекомоядных в Прибайкалье инфицированы хантавирусами. Среди них наиболее эпидемиологически важными семействами были хомячьи (зараженность 3,6 %) и землеройковые (10,8 %) [15]. При этом объем выборки составил 1652 особи. В 1998–2007 гг. нами показано наличие циклических колебаний зараженности мелких млекопитающих хантавирусами, при этом средние показатели варьировали в разные годы от 2,8 до 11,1 % зараженных животных [8]. При таких показателях зараженности не исключено, что в выборке из 94 животных не оказалось ни одного инфицированного хантавирусами.

Таблица 1
Видовой состав грызунов и насекомоядных,
исследованных на наличие антигена хантавирусов
по районам

Место отлова	Вид	Кол-во отловленных особей
Республика Бурятия, Тункинский район (35 особей)	<i>Microtus oeconomus</i>	27
	<i>Myodes rufocanus</i>	3
	Бурозубки рода <i>Sorex</i>	3
	<i>Apodemus peninsulae</i>	2
Иркутская область, Ангарский район (32 особи)	<i>Microtus oeconomus</i>	19
	<i>Myodes rufocanus</i>	9
	<i>Apodemus peninsulae</i>	3
	<i>Rattus norvegicus</i>	1
Иркутская область, Иркутский район (23 особи)	<i>Apodemus peninsulae</i>	8
	<i>Myodes rufocanus</i>	5
	<i>Mus musculus</i>	2
	<i>Micromys minutus</i>	1
	<i>Microtus agrestis</i>	1
	<i>Eutamias sibiricus</i>	2
	Бурозубки рода <i>Sorex</i>	3
	<i>Microtus oeconomus</i>	1
Иркутская область, Заларинский район (3 особи)	<i>Microtus gregalis</i>	1
	<i>Apodemus agrarius</i>	1
	Бурозубки рода <i>Sorex</i>	1
Иркутская область, Усть-Кутский район (1 особь)	<i>Mus musculus</i>	1

Хантавирусы, обнаруженные в 1998–2007 гг. в красно-серых полевках (*M. rufocanus*) на территории

Таблица 2

Выявление иммуноглобулинов классов М и G к хантавирусам в сыворотках крови людей

	Кол-во положительных проб IgM (абс. / %)		Кол-во положительных проб IgG (абс. / %)		Итого, 2012–2013 гг. (абс. / %)
	2012	2013	2012	2013	
Исследовано	182	197	182	197	379
Титр антител 1 : 100	3 / 1,6 %	1 / 0,5 %	2 / 1,1 %	3 / 1,5 %	9 / 2,4 %
Титр антител 1 : 200	2 / 1,1 %	–	–	1 / 0,5 %	3 / 0,8 %
Титр антител 1 : 400	–	–	1 / 0,5 %	–	1 / 0,3 %
Титр антител 1 : 1600	–	–	1 / 0,5 %	–	1 / 0,3 %
Всего IgM и IgG	5 / 2,7 %	1 / 0,5 %	4 / 2,2 %	4 / 2,2 %	14 / 3,7 %

Прибайкалья были идентифицированы нами как два генетических варианта вируса Hokkaido (HOKV), названных Байкал и Сибирь [8, 15, 17, 19]. Другими исследователями на территории Республики Бурятия в популяциях двух видов полевок рода *Microtus* (*M. fortis* и *M. oeconomus*) обнаружена циркуляция вируса Vladivostok (VLAV) [22].

Кроме того, в популяциях близкородственных видов бурозубок (*S. tundrensis* и *S. daphaenodon*), отловленных в окрестностях города Иркутска, установлена циркуляция нового генетического варианта вируса Seewis (SWSV) [17, 18, 24]. В диссертационном исследовании Е.И. Андаева установлено наличие антигена хантавирусов в 8 видах мелких млекопитающих на территории Восточной Сибири [1].

Отсутствие сведений о заболеваемости ГЛПС в Прибайкалье на фоне вышеперечисленных исследований явилось основанием для поиска доказательств хантавирусной инфекции у населения этого региона.

Нами при обследовании образцов крови людей у 14 человек (3,7 %) выявлено наличие иммуноглобулинов классов М и G к хантавирусам в 1,6 и 2,1 % случаев соответственно. Случаев одновременного обнаружения в одной пробе иммуноглобулинов классов М и G не установлено (табл. 2).

Из литературы известно, что среди больных ГЛПС характерно преобладание мужчин (65–85 %), а среди них – лиц наиболее трудоспособного возраста – от 20 до 50 лет. Дети в возрасте до 14 лет болеют в среднем в 3–5 % от зарегистрированных в целом по России случаях. Имунная прослойка к возбудителям ГЛПС на гиперэндемичных территориях составляет в среднем 4,7 %, в Башкортостане – до 40 %, в Сибири и на Дальнем Востоке – менее 2 % [2, 9]. Иммуитет у переболевших людей сохраняется пожизненно, повторные случаи заболевания ГЛПС, как правило, исключены.

Анализ положительных находок на антитела к ГЛПС по возрасту показал, что хантавирусную инфекцию в какой-либо форме могли перенести 4 ребенка 2–7 лет, 2 подростка 16 и 18 лет, а также взрослые люди: 3 человека от 24 до 29 лет, 2 человека 43 и 49 лет и по 1 человеку 55 и 75 лет.

4 человека с иммуноглобулинами класса М имели титр 1 : 100, 2 человека – 1 : 200. У 4 человек с выявленными иммуноглобулинами класса G титр составил 1 : 100, по 1 человеку имели титры 1 : 200, 1 : 400 и 1 : 1600. Среди лиц, у которых были обнаружены

предполагаемые следы хантавирусной инфекции (у 2 человек с иммуноглобулинами класса М и у 3 человек с иммуноглобулинами класса G), были зафиксированы жалобы на гипертермию до 40,5 °С и слабость. Эти люди обратились по направлению лечебных учреждений для исключения клещевых инфекций.

Таким образом, суммарная иммунная прослойка к хантавирусам в 2012–2013 гг. составила 3,7 %, что несколько выше, чем в 1991–2007 гг. – 0,9 % [12]. Интерпретация выявленных различий затруднена, поскольку в 1991–2007 гг. для выявления антител к хантавирусам нами использовался метод флуоресцирующих антител, тогда как в 2012–2013 гг. – более чувствительный иммуноферментный анализ. Поэтому обнаруженное повышение иммунной прослойки может быть вызвано как изменением эпидемической обстановки, так и совершенствованием методов детекции антител. Для выяснения реальной ситуации необходимо продолжение мониторинга популяционного иммунитета среди населения Иркутской области с использованием иммуноферментного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа литературы и собственных исследований мы предполагали, что на территории Прибайкалья существуют не только природные очаги, но и, возможно, люди, инфицированные хантавирусами. Косвенно на активизацию природных очагов хантавирусов могли повлиять изменения климата, которые происходят со второй половины XX века, и связанные с ними изменения в очаговых экосистемах. Мягкие зимы с высоким снежным покровом, благоприятные условия в течение вегетационного периода способствуют высокой урожайности и, как следствие, росту численности грызунов – резервуаров хантавирусной инфекции. Имея в своем распоряжении банк сывороток крови людей, пострадавших от укусов клещей и обратившихся за специализированной помощью, мы провели направленный поиск иммуноглобулинов классов М и G к хантавирусам серотипов *Hantaan*, *Seoul*, *Puumala* и *Dobrava*. Полученные результаты убедительно доказывают, что население Иркутской области имеет контакт с хантавирусами и, возможно, страдает от вызванных ими заболеваний. Не исключено, что часть заболеваний проходит с неявно выраженными, стертыми формами, а другая часть – с неспецифическими симптомами вирусной

инфекции (лихорадками, слабостью). Как мы ранее отмечали, причиной формирования специфического иммунитета у населения региона могут быть нераспознанные случаи хантавирусной инфекции, ассоциированной с вирусом НОКВ, хотя нельзя исключить и бессимптомную форму заболевания [15].

В связи с вышеизложенным мы считаем, что работники практического здравоохранения Иркутской области должны быть осведомлены о возможной новой вирусной угрозе, а медицинские учреждения должны быть оснащены необходимым минимумом, позволяющим провести дифференциальную диагностику этого заболевания от гриппа, лептоспироза, клещевого энцефалита, брюшного тифа, клещевого риккетсиоза и от других геморрагических лихорадок.

Таким образом, можно констатировать актуальность проведенного исследования, так и необходимость его продолжения. В дальнейшем необходимо проведение специальных работ, направленных на расшифровку серотипов хантавирусов, вызывающих заболевания человека на исследованной территории.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Андаев Е.И. Научно-организационные основы эпидемиологического надзора за природно-очаговыми и особо опасными вирусными инфекциями в Восточной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2009. – 46 с.

Andaev E.I. Scientific and organizational basics of epidemiological surveillance of feral herd and special danger viral infections in Eastern Siberia: abstract of doctoral thesis in medicine. – Irkutsk, 2009. – 46 p. (in Russian)

2. Беляев А.Л., Феодоритова Е.Л. Проблемы эпидемиологии и профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) // Пест-Менеджмент. – 2008. – Т. 4, № 68. – С. 27–33.

Belyaev A.L., Feodoritova E.L. Problems of epidemiology and prevention of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) // Pest-Management. – 2008. – Vol. 4, N 68. – P. 27–33. (in Russian)

3. Вестник инфектологии и паразитологии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.infectology.ru> (дата обращения 14.11.2013).

Herald of Infectology and Parasitology [Digital Resource]. – Access mode: <http://www.infectology.ru> (date of request 14.11.2013). (in Russian)

4. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Иркутской области в 2011 году». – Иркутск, 2012. – 170 с.

State report "About sanitary-epidemiological situation in Irkutsk Region in 2011". – Irkutsk, 2012. – 170 p. (in Russian)

5. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Иркутской области в 2012 году». – Иркутск, 2013. – 86 с.

State report "About sanitary-epidemiological situation in Irkutsk Region in 2012". – Irkutsk, 2013. – 86 p. (in Russian)

6. Данчинова Г.А., Ляпунов А.В., Петрова И.В. и др. Информационно-справочная система «Пациенты,

подвергшиеся укусу клеща, и результаты лабораторных исследований их сывороток крови» (ИСС «Анти-тела») // Электронный бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных, топологии интегральных микросхем». – М., 2009. – № 1. – С. 429.

Danchinova G.A., Lyapunov A.V., Petrova I.V. et al. Information system "Patients bitten by mites and the results of laboratory researches of their blood serums" (Information system "Antibodies") // Electronic Bulletin "Software applications, data bases, topologies of integrated circuits". – Moscow, 2009. – N 1. – P. 429. (in Russian)

7. Данчинова Г.А., Ляпунов А.В., Петрова И.В. и др. Информационно-справочная система «Пациенты, подвергшиеся укусу клеща, результаты лабораторных исследований их клещей и сывороток крови и меры профилактики» (ИСС «Клещи») // Электронный бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных, топологии интегральных микросхем». – М., 2009. – № 1. – С. 431–433.

Danchinova G.A., Lyapunov A.V., Petrova I.V. et al. Information system "Patients bitten by mites and the results of laboratory researches of their mites and blood serums and precautionary measures" (Information system "Mites") // Electronic Bulletin "Software applications, data bases, topologies of integrated circuits". – Moscow, 2009. – N 1. – P. 431–433. (in Russian)

8. Данчинова Г.А., Яшина Л.Н., Чапоргина Е.А. и др. Хантавирусы на территории Прибайкалья // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. – № 13. – С. 194–195.

Danchinova G.A., Yashina L.N., Chaporgina E.A. et al. Hantaviruses on the territory of Baikal area // Far Eastern Journal of Infectious Pathology. – 2008. – N 13. – P. 194–195. (in Russian)

9. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней: практ. рук-во; изд-е 2-е / Под ред. Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырева. – М.: ЗАО «Шико», 2013. – 560 с.

Laboratory diagnostics of danger infectious infections: practice guidelines; 2nd ed. / Ed. by G.G. Onishchenko, V.V. Kutyrev. – Moscow: ZAO "Shiko", 2013. – 560 p. (in Russian)

10. Малкин А.Е., Мясников Ю.А., Рыльцева Е.В. и др. Ландшафтное районирование природных очагов ГЛПС в России // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1996. – № 2. – С. 27–32.

Malkin A.E., Myasnikov Yu.A., Ryltseva E.V. et al. Land system of natural foci of HFRS in Russia // Medical Parasitology and Parasitic Diseases. – 1996. – N 2. – P. 27–32. (in Russian)

11. Онищенко Г.Г., Беликов А.С. Совершенствование эпидемиологического надзора и профилактики ГЛПС [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.shpar.ru/docs/200/index-39008.html> (дата обращения 05.02.2014).

Onishchenko G.G., Belikov A.S. Perfection of epidemiological surveillance and prevention of HFRS [Digital Resource]. – Access mode: <http://www.shpar.ru/docs/200/index-39008.html> (date of request 05.02.2014). (in Russian)

12. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д. и др. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // На-

циональные приоритеты России. – 2011. – № 2 (5). – С. 18–22.

Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Bernstein A.D. et al. Modern condition of the problem of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia // National Priorities of Russia. – 2011. – N 2 (5). – P. 18–22. (in Russian)

13. Туник Т.В., Данчинова Г.А., Ляпунов А.В. и др. Информационно-аналитическая система «Мониторинг хантавирусов в Иркутской области» (ИАС «Хантавирусы») // Электронный бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных, топологии интегральных микросхем». – М., 2013. – № 2.

Tunik T.V., Danchinova G.A., Lyapunov A.V. et al. Information system "Monitoring of hantaviruses in Irkutsk Region" (Information system "Hantaviruses") // Electronic Bulletin "Software applications, data bases, topologies of integrated circuits". – Moscow, 2013. – N 2. (in Russian)

14. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://rospotrebnadzor.ru> (дата обращения 10.09.2013).

Federal Supervision Agency for Customer Protection and Human Welfare [Digital Resource]. – Access mode: <http://rospotrebnadzor.ru> (date of request 10.09.2013). (in Russian)

15. Чапоргина Е.А., Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А. и др. Рекогносцировочные исследования геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Прибайкалье // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 2. – С. 93–101.

Chaporgina E.A., Danchinova G.A., Khasnatinov M.A. et al. Reconnaissance surveys of hemorrhagic fever with renal syndrome in Baikal area // Bull. ESSC SB RAMS. – 2007. – N 2. – P. 93–101. (in Russian)

16. Якименко В.В., Гаранина С.Б., Малькова М.Г. и др. Итоги изучения хантавирусов в Западной Сибири // Тихоокеанский мед. журн. – 2008. – № 2. – С. 20–26.

Yakimenko V.V., Garanina S.B., Malkova M.G. et al. Results of study of hantaviruses in Western Siberia // Pacific Medical Journal. – 2008. – N 2. – P. 20–26. (in Russian)

17. Яшина Л.Н. Генетическое разнообразие хантавирусов в популяциях грызунов и насекомых Азии азиатской части России: автореферат дис. ... докт. биол. наук. – Кольцово, 2012. – 48 с.

Yashina L.N. Genetic diversity of hantaviruses in the populations of rodents and insectivores of Asian part of Russia: abstract of doctoral thesis in biology. – Koltsovo, 2012. – 48 p. (in Russian)

18. Яшина Л.Н., Абрамов С.А., Данчинова Г.Н. и др. Хантавирус Seewis (SWSV) и его природные носители на территории Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5, Ч. 1. – С. 351–355.

Yashina L.N., Abramov S.A., Danchinova G.N. et al. Hantavirus Seewis (SWSV) and its natural vehicles on the territory of Siberia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 5, Part 1. – P. 351–355. (in Russian)

19. Яшина Л.Н., Данчинова Г.А., Серегин С.В. и др. Генетическая идентификация хантавируса Хоккайдо (HOKV), циркулирующего среди *M. Rufocanus* на территории Прибайкалья // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4. – С. 147–152.

Yashina L.N., Danchinova G.A., Seregin S.V. et al. Genetic identification of hantavirus Hokkaido (HOKV), circulating among *M. Rufocanus* on the territory of Baikal area // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4. – P. 147–152. (in Russian)

20. Guo W.P., Lin X.D., Wang W. et al. Phylogeny and origins of hantaviruses harbored by bats, insectivores, and rodents // PLOS Pathogens. – 2013. – N 9. – P. e1003159.

21. Jonsson C.B., Figueiredo L.T., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23 (2). – P. 412–441.

22. Plyusnina A., Laakkonen J., Niemimaa J. et al. Genetic analysis of hantaviruses carried by *Myodes* and *Microtus* rodents in Buryatia // Virol. J. – 2008. – Vol. 54. – P. 4–10.

23. Yanagihara R. Reconstructing the evolutionary history of hantaviruses // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5, Ч. 1. – С. 158–162.

24. Yashina L.N., Abramov S.A., Gutorov V.V. et al. Seewis virus: phylogeography of a shrew-borne hantavirus in Siberia, Russia // Vector Borne Zoonotic Diseases. – 2010. – Vol. 10 (6) – P. 585–591.

25. Yashina L.N., Patrushev N.A., Ivanov I.I. et al. Genetic diversity of hantaviruses associated with hemorrhagic fever with renal syndrome in the Far East of Russia // Virus Research. – 2000. – N 70. – P. 31–44.

Сведения об авторах

Туник Татьяна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-39-71)

Арбатская Елена Валентиновна – научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Ляпунов Александр Валерьевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Хаснатинов Максим Анатольевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Петрова Ирина Викторовна – руководитель аллергоцентра Клиник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, врач высшей категории

Манзарова Эллина Лопсоновна – лаборант-исследователь лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Яшина Людмила Николаевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (630559, р.п. Кольцово, Новосибирская обл., тел.: 8 (383) 363-47-55)

Данчинова Галина Анатольевна – доктор биологических наук, руководитель лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (e-mail: dan-chin@yandex.ru)

Information about the authors

Tunik Tatiana Vladimirovna – junior research officer of the laboratory of arthropod-borne infections of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Karl Marks str., 3, Irkutsk, 664025; tel.: +7 (3952) 33-39-71)

Arbatskaya Elena Valentinovna – research officer of the laboratory of arthropod-borne infections of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Lyapunov Alexander Valerievich – candidate of biological science, senior research officer of the laboratory of arthropod-borne infections of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Khasnatinov Maxim Anatolievich – candidate of biological science, leading research officer of the laboratory of arthropod-borne infections of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Petrova Irina Viktorovna – head of Allergological Center of Clinic of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, doctor of higher category

Manzarova Ellina Lopsonovna – clinical research assistant of the laboratory of arthropod-borne infections of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Yashina Lyudmila Nikolaevna – doctor of biological science, head of the laboratory of State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (630559, Kolsovo, Novosibirsk region, tel.: +7 (383) 363-47-55)

Danchinova Galina Anatolievna – doctor of biological science, head of the laboratory of arthropod-borne infections of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (e-mail: dan-chin@yandex.ru)

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.981.452:614.40

**Н.Ш. Ниязбеков, З.Ж. Абделиев, З.А. Сагиев, А.М. Матжанова, А. Абдразакова,
Б. Айсауытов, М. Балибаев, Н. Токсанбаева, Ш. Ибраева, А. Ермаханов,
М. Бурамбаева, С. Жадырасын, Б.К. Аймаханов, Л.Б. Куптелеуова, К.У. Акмамбетова**

РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ И ГИС-МЕТОДЫ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ЧУМЫ КАЗАХСТАНА

**Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (Алматы, Казахстан)
Кызылординская противочумная станция (Кызылорда, Казахстан)
Араломорская противочумная станция (Аральск, Казахстан)**

Природные очаги чумы Казахстана представляют собою сложную систему взаимоотношения возбудителя, переносчика и теплокровного хозяина. Для изучения закономерностей протекания эпизоотии, прогнозирования течения эпизоотии чумы используется комплексный подход. Использование новых методов изучения с классическими методами позволяет обрабатывать данные в пространстве и времени. Для эпидемиологического и эпизоотического анализа были обработаны паспортные данные штаммов *Y. pestis*, выделенные Жосалинским противочумным отделением Республики Казахстан за период с 1990–2012 гг. Жосалинское противочумное отделение проводит эпизоотологическое обследование территорий ландшафтно-эпизоотологических районов (ЛЭР) Северные Кызылкумы, Восточные Каракумы и западной части Арыскульско-Дариялыктакырского ЛЭР. С 1990–2012 гг. на территории данных очагов изолировано 295 штаммов чумного микроба, из них 57 % – от грызунов и 49,3 % – от эктопаразитов.

Паспортные данные за 1990–2011 гг. по трем вышеуказанным ЛЭР были обработаны с помощью программы STATA 12, и созданы регрессионные модели по двум ЛЭР: Северные Кызылкумы и Восточные Каракумы. Модель показала, что в настоящее время активность эпизоотии чумы в ЛЭР Восточные Каракумы снижается в динамике по годам. Вторая модель показывает, что активность эпизоотии в Северо-Кызылкумском ЛЭР возрастает в динамике по годам. Также в программе ArcGIS 10 обработаны паспортные данные по штаммам чумного микроба, выделенным в двух автономных очагах Среднеазиатского пустынного природного очага чумы – Кызылкумском и Арыскульско-Дариялыктакырском.

Регрессионный анализ и инструменты моделирования ArcGIS 10 дают возможность проводить анализ пространственной и временной характеристики состояний эпизоотической активности природных очагов чумы, определять наиболее возможные участки заражения людей и верблюдов в данных очагах и тем самым предупреждать вовлечение людей в эпизоотический процесс чумы. Применение данного анализа в комплексе с эпизоотологическим и эпидемиологическим анализом дает возможность прогнозировать возможные эпидемические осложнения по чуме и делать отдаленный прогноз для проведения соответствующих профилактических мероприятий в условиях антропогенного влияния для совершенствования системы эпидемиологического мониторинга и обеспечения благополучия населения, проживающего на энзоотичной территории по чуме.

Использование регрессионного анализа в эпизоотологическом мониторинге за чумой позволит прогнозировать динамику эпизоотического процесса в природных очагах, определять корреляцию между носителями, переносчиками и возбудителем чумы.

Ключевые слова: чума, природный очаг, эктопаразиты, большая песчанка, эпизоотия, ГИС, регрессионный анализ, ЛЭР

REGRESSION ANALYSIS AND GIS METHODS FOR ASSESSMENT OF THE PLAGUE EPIZOOTIC ACTIVITY OF KAZAKH NATURAL PLAGUE FOCI

**N. Niyazbekov, Z. Abdeliyev, Z. Sagiyev, A. Matzhanova, A. Abdrazakova, B. Aysauytov,
M. Balibayev, N. Toksanbayeva, Sh. Ibrayeva, A. Yermakhanov, M. Burambayeva,
S. Zhadyrassyn, B. Aymakhanov, L. Kupteleuova, K. Akmambetova**

**M. Aikimbayev's Kazakh Scientific Center of Quarantine and Zoonotic Diseases, Almaty, Kazakhstan
Qyzylorda Anti-Plague Station, Qyzylorda, Kazakhstan
Aral Anti-Plague Station, Aralsk, Kazakhstan**

The plague natural foci of Kazakhstan are a complicated system of relations between the plague microbe, warm-blood host and vector. The complex approaches used for study of the processes of the plague epizooty and prognosis it. Use of computerized programs with the classic methods of study helps to process the data in time and space. For epidemiological and epizootological analysis the passport data of the strains *Y. pestis* isolated by Zhosaly Anti-plague Station of the Republic of Kazakhstan in 1990–2012 were processed. The Anti-plague Station carries out the epizootic study of the landscape and epizootology regions as the North Qizilqum, East Karakum, and West part of Arysikul-Dariyaliktakyr. From 1990 to 2012 there were 295 plague strains isolated, 57 % of them were isolated from rodents, and 49,3 % of them were isolated from vectors (ticks and fleas).

The passport data for 1990–2011 of three mentioned above landscape and epizootology regions were processed by

STATA 12 program; and the regression models of the North Qizilqum and East Karakum were created. The model shows that the plague epizooty activity has been declining by the years. The second model shows that the plague activity in the North Qizilqum has been increasing by the years. Also the passport data of the strains *Y. pestis* isolated in two natural plague foci of Central Asia desert plague focus as Qizilqum and Aryskum-Dariyalyktakyr natural foci were processed by ArcGIS 10.

The regression analysis and modeling in ArcGIS 10 give the opportunities for carrying out of spatial and temporal characteristics of conditions of epizootic activities of the natural plague foci, for detection more possible regions where people livestock as camels can be infected with plague and for prevention of infection of people during their activities. Application of this analysis in the complex of epizootic and epidemiological analysis gives the possibility to prognosis of possible plague epidemic complications and make remote prognosis for carrying out of the prophylaxis measurements under the influences of anthropogenic transformation of the foci, social and climatic factors and can help to survey the foci and protect the population who live there.

Use of the regression analysis in the epidemiological and epizootological monitoring of the plague in the natural plague foci can help to prognosis the dynamics of the plague epizooty in the foci and detect a correlation between the microbe, vector, and host of the plague.

Key words: plague, natural focus, vectors, great gerbil, epizooty, GIS, regression analysis, landscape and epizootology region

Природные очаги чумы занимают в Казахстане более 1 млн км² или 41 % территории. Изучение природных очагов чумы и эпидемиологический мониторинг за чумой осуществляется противочумными станциями и Казахским научным центром карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева. В связи с изменением климата, антропогенной трансформацией территории, социальными факторами эпидемиологический надзор за чумой требует постоянного совершенствования. В настоящее время для эпидемиологического и эпизоотического мониторинга и анализа используют инструменты пространственного и регрессионного анализа, которые позволяют анализировать пространственную и временную характеристику определенных явления и проводить их статистическую обработку [1].

Для анализа использовались статистические методы и методы регрессионного и пространственного анализа. Использовались программы STATA 12, ArcGIS 10, в которых учитывались такие параметры, как абсолютное число штаммов *Y. pestis* и годы выделения. Для анализа эпизоотической активности природных очагов чумы применялись инструменты ГИС Spatial Statistics Tools. Для определения экстенсивности эпизоотии чумы применялись инструменты Mean Center (центр эпизоотии) и Standard Distance (стандартный радиус эпизоотии). Для построения модели эпизоотической активности использовались паспортные данные за 1990–2012 гг. по следующим ландшафтно-эпизоотологическим районам (ЛЭР) Казахстана: Северные Кызылкумы, Восточные Каракумы и западная часть Арыскуп-Дариялыктакырского ЛЭР. Паспортные данные предоставлены Жосалинским противочумным отделением (ПЧО). Для сравнительной характеристики эпизоотической активности

обрабатывались паспортные данные по эпизоотической активности Арыскуп-Дариялыктакырского и Кызылкумского автономных очагов чумы за 2011 г. Паспортные данные предоставлены Араломорской и Кызылординской противочумными станциями [2].

Собранные паспортные данные по трем ЛЭР (Северные Кызылкумы, Восточные Каракумы и западная часть Арыскуп-Дариялыктакырский) представлены информацией о выделении *Y. pestis* от носителей и переносчиков за 1990–2012 гг. Данные обработаны статистическими методами исследования. Результаты обработки показали, что за данный период в вышеуказанных ЛЭР было изолировано 295 штаммов чумного микроба, из них 57 % – от грызунов и 49,3 % – от эктопаразитов (табл. 1).

Общая площадь Приаральско-Каракумского автономного очага составляет 75000 км², систематическое обследование начали проводить с середины 40-х гг., непосредственно курируемая ПЧО площадь равна 41900 км² (56 % очага). По данным многолетних наблюдений большая песчанка заселяет территорию очага неравномерно. Из второстепенных носителей чумы наиболее многочисленны и широко распространены полуденная и краснохвостая песчанка [3]. Основной переносчик – *X. skrjabini*. Среди второстепенных переносчиков наибольшее значение имеют *Nos. laeviceps* и *Copt. lamellifer*. Численность основных и второстепенных переносчиков относительно устойчива. Наиболее высокие показатели эпизоотической активности очага были зарегистрированы в 1990–1994, 1998–2000, 2002–2007 и 2010–2011 гг. В период с 1990 по 2012 гг. по ЛЭР Восточные Каракумы изолировано 211 штаммов чумного микроба. Наибольшее количество выделенных культур приходится на долю 1990–1994, 2003, 2006 и 2011 гг., причем

Таблица 1

Изолированные штаммы за 1990–2012 гг. по ландшафтно-эпизоотическим районам обследования Жосалинского ПЧО

№	Автономные очаги, ЛЭР	Изолировано штаммов чумного микроба	
		Грызунов	Эктопаразитов
1	Приаральско-Каракумский (ЛЭР Восточные Каракумы)	53,4 %	47 %
2	Кызылкумский (ЛЭР Северные Кызылкумы)	32 %	68 %
3	Арыскуп-Дариялыктакырский (западная часть Арыскуп-Дариялыктакырского ЛЭР)	67 %	33,3 %

пики подъема эпизоотий составляют 1–5 лет. За 1990–2011 гг. по ЛЭР Восточные Каракумы обследовано 935 секторов, где эпизоотии зарегистрированы на 161 секторе (17,2 %), причем как весной, так и осенью. Для определения интенсивности эпизоотии в данном ЛЭР и динамики эпизоотического процесса данные были обработаны с помощью программы STATA 12 [6]. На основе обработанных данных в данной программе была создана регрессионная модель по эпизоотической ситуации в ЛЭР Восточные Каракумы за 1990–2011 гг. Модель показала, что в настоящее время активность эпизоотия чумы в данном ЛЭР снижается в динамике по годам (рис. 1А).

Общая площадь Арыскуп-Дариялыктакырского автономного очага чумы составляет 43000 км². Курируемая ПЧО территория по очагу (западная часть Арыскуп-Дариялыктакырского ЛЭР) равна 7800 км², что составляет 18,1 % от общей территории. Эпизоотологическое обследование проводится с 1947 г. По территории очага большая песчанка распространена неравномерно. Поселения песчанок диффузного и островного типов. Из второстепенных носителей наиболее многочисленна краснохвостая песчанка. Основные переносчики чумы – блохи рода *Xenopsylla* (*X. skrjabini* и *X. qerbili*). В 1998 и 2000 гг. изолировано 12 штаммов чумного микроба. Начиная с 2003 г. здесь эпизоотии чумы не регистрируются (табл. 2).

Третьим изучаемым ЛЭР являются Северные Кызылкумы, входящие в состав Кызылкумского автономного очага. Общая площадь автономного очага составляет 40000 км², обследуемая ПЧО территория равна 21300 км², что составляет 53,2 % очага. Эпизоотологи-

ческий мониторинг ЛЭР Северные Кызылкумы данного очага начато в 1949 г. Впервые эпизоотия чумы здесь зарегистрирована в 1924 г. Здесь, за исключением большой песчанки, в эпизоотиях участвуют *M. meridianus*, *M. libycus*. Основные переносчики чумы представлены блохами рода *Xenopsylla*. Поселения песчанок ленточного и островного типов. Эпизоотии чумы регистрируются в 1992–1993, 1999–2004 и 2011 гг. с бактериологическими подтверждениями [4]. В промежутках между данными периодами наблюдаются локальные эпизоотии в разных частях очага с регистрацией серологически позитивных грызунов. В вышеуказанный период изолировано 72 штамма *Y. pestis* (табл. 3).

Паспортные данные по эпизоотологическому мониторингу Северо-Кызылкумского ЛЭР за 1990–2011 гг. были внесены и обработаны в программе STATA 12. С помощью данной программы была построена регрессионная модель динамики активности эпизоотии чумы в Северо-Кызылкумском ЛЭР. Модель показывает, что в данном ЛЭР активность эпизоотии возрастает в динамике по годам (рис. 1Б).

Для определения экстенсивности эпизоотического процесса в природных очагах чумы были использованы данные по эпизоотической активности двух автономных очагов Среднеазиатского пустынного природного очага чумы – Кызылкумского и Арыскуп-Дариялыктакырского. Для пространственного анализа были использованы паспортные данные штаммов *Y. pestis*, выделенных от носителей и переносчиков в 2011 г. по двум автономным очагам. Паспортные данные показали, что в Арыскуп-Дариялыктакырском пустынном очаге

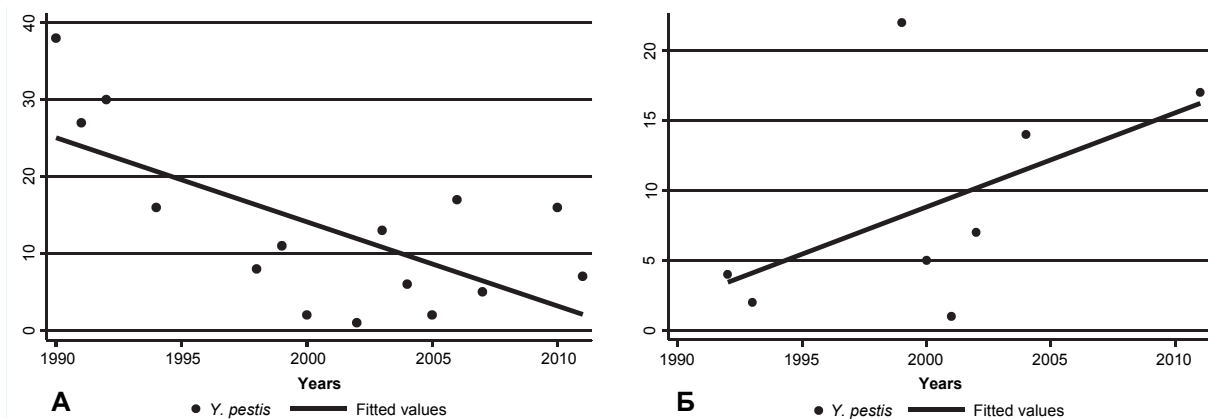


Рис. 1. Регрессионные модели эпизоотической активности ЛЭР Восточные Каракумы за 1990–2012 гг. (А) и Северные Кызылкумы за 1990–2011 гг. (Б).

Таблица 2
Данные эпизоотического мониторинга по западной части Арыскуп-Дариялыктакырского ЛЭР

Зарегистрировано эпизоотий чумы		Обследовано секторов			Изолировано культур чумы			Динамика эпизоотии
Годы	Сезон	Всего	Зарегистрировано эпизоотий		Всего	в т.ч. от эктопаразитов (%)	Соотношение на 1 сектор	
			абс.	%				
1998	Весна	23	2	9	4	50	2	17,2
2000	Весна	16	4	25	8	25	2	50
Всего		39	6	15,3	12	33,3	2	30,6

Таблица 3

Данные эпизоотологического мониторинга по Кызылкумскому автономному очагу чумы (Северо-Кызылкумский ЛЭР) за 1999–2011 гг.

Зарегистрировано эпизоотий чумы		Обследовано секторов			Зарегистрировано штаммов чумы			Динамика эпизоотии
Годы	Сезон	Всего	Зарегистрировано эпизоотий		Всего	из них эктопаразитов (%)	Соотношение на 1 сектор	
			Абс.	%				
1992	Осень	21	4	19,0	4	50	1,0	19
1993	Весна	30	2	6,6	1	–	0,5	3,3
	Осень	32	2	6,2	1	–	0,5	3,1
1999	Весна	28	9	32,1	22	63,3	2,4	77,0
2000	Весна	22	3	13,6	5	–	1,6	21,7
2001	Весна	45	2	4,4	1	–	0,5	2,2
2002	Весна	38	1	2,6	7	57,1	7	18,2
2004	Весна	50	11	22	14	92,8	1,2	27,9
2011	Весна	70	5	7,1	17	64,7	3,4	24,1
Всего		336	30	8,9	72	68,0	2,4	21,36

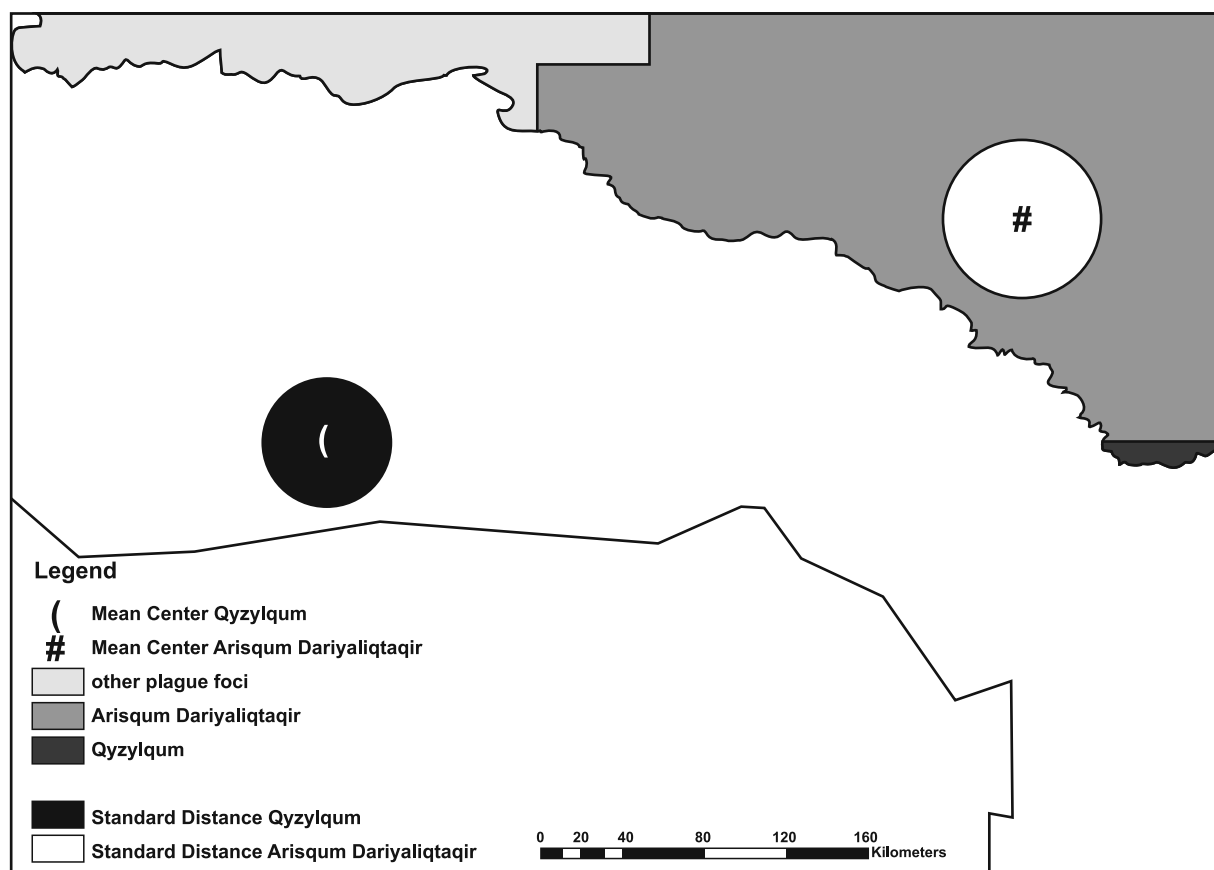


Рис. 2. Стандартное расстояние эпизоотии чумы в Арыкумо-Дариялыктаыркском и Кызылкумском пустынном очагах Кызылординской области.

штаммы *Y. pestis* были изолированы от мигрирующих блох *Xenopsylla skrjabini*. В Кызылкумском пустынном очаге штаммы чумного микроба были выделены от носителей *R. opimus*, *M. libycus* и от переносчиков *X. gerbilli*, *Ech. oshanini*, *Nos. laeviceps*. Для обработки данных использовалась программа ArcGIS 10. Данные обрабатывались с использованием инструментов Spatial Statistics Tools в ArcToolbox. Для анализа при-

менили инструменты моделирования ArcGIS 10, определяющие среднюю величину эпизоотии (Mean Center) и стандартную дистанцию (Standard Distance) эпизоотии в пределах природного очага [5]. Данные по двум исследуемым очагам были внесены и обработаны с помощью этих инструментов. Данные обрабатывались для определения двух значений – теоретического центра эпизоотии и стандартного

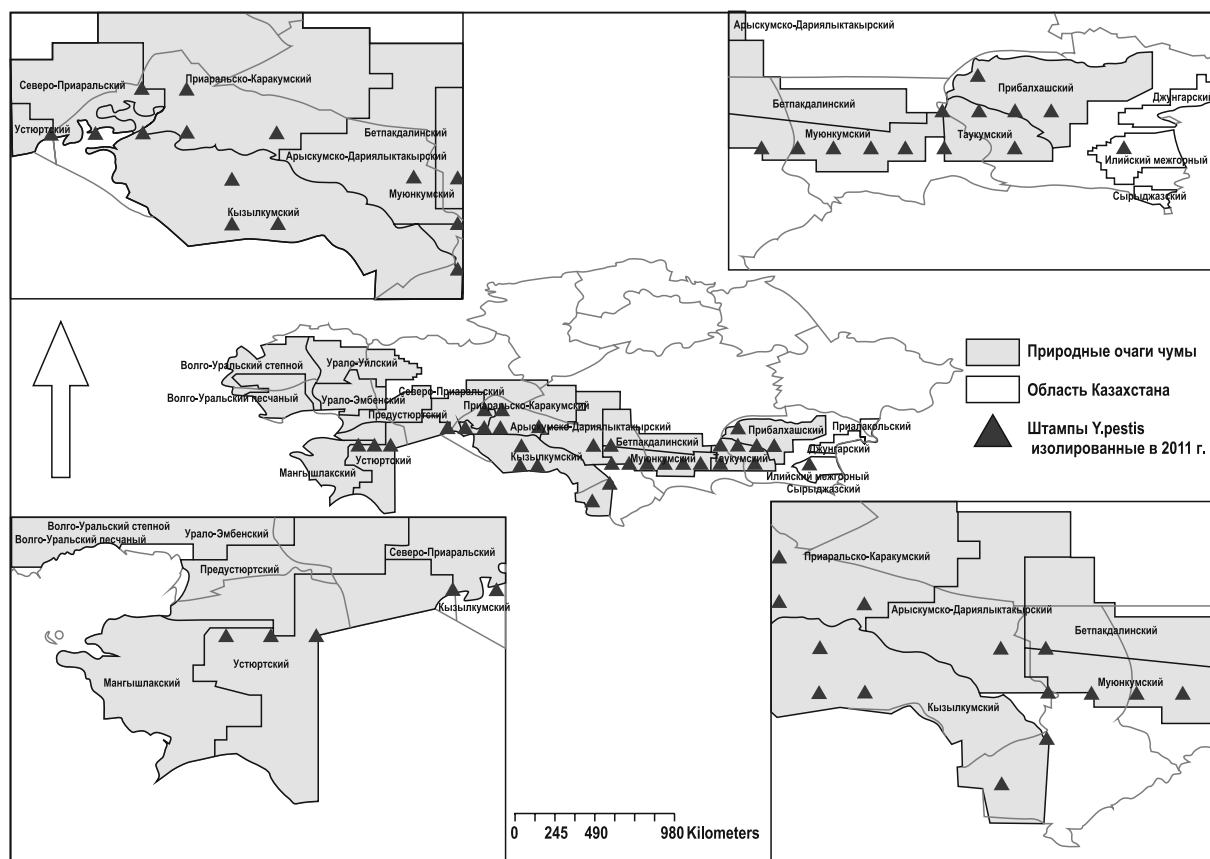


Рис. 3. Пространственная характеристика штаммов *Y. pestis*, выделенных в природных очагах Казахстана в 2011 г.

расстояния эпизоотии. Теоретический центр про- кажает, где находится центр эпизоотии в созданной модели, а стандартное расстояние определит радиус эпизоотии. Были получены модели эпизоотии чумы исследуемых очагов чумы, которые показали, что эпизоотия чумы Арыкумо-Дариялыктаырского пустынного очага в 2011 г. была намного активнее – радиус стандартного расстояния эпизоотии больше, чем в Кызылкумском пустынном очаге, где радиус стандартного расстояния меньше (рис. 2).

Данная модель эпизоотического состояния очагов показывает, что зона наиболее вероятного распространения эпизоотии чумы занимает больше площади в Арыкумо-Дариялыктаырском пустынном очаге и протекает более активно, по сравнению с Кызылкумским очагом.

При относительно равных условиях, включая среднюю плотность населения и количество домашних животных, вероятность вовлечения человека в природный цикл циркуляции возбудителя чумы в результате определенного поведения человека (выпас домашних животных, охоты, путешествия) в Арыкумо-Дариялыктаырском пустынном очаге выше, по сравнению с Кызылкумским природным очагом чумы, так как радиус эпизоотии чумы охватывает больше территории данного очага, в отличие от Кызылкумского очага. Средняя величина обработанных данных по эпизоотии чумы показывает, где находится наиболее вероятный центр (Mean Center) эпизоотии. Используя среднюю величину в дина-

мике эпизоотии чумы по годам, можно определить степень расширения площади эпизоотии. Средняя величина эпизоотии является местом, где вероятность вовлечения человека в природный цикл чумы очень высока.

В 2011 г. целом по Казахстану наблюдалась относительно высокая эпизоотическая активность природных очагов чумы. С помощью программы ArcGIS 10 были обработаны данные и определены их пространственные характеристики.

Пространственная характеристика показывает, что *Y. pestis* были выделены в 10 природных очагах чумы. Наиболее активными очагами чумы были Прибалхашский, Приаральско-Каракумский, Арыкумо-Дариялыктаырский природные очаги чумы (рис. 3).

Таким образом, методы регрессионного анализа и инструменты моделирования ArcGIS 10 дают возможность проводить анализ пространственной и временной характеристики состояний эпизоотической активности природных очагов чумы, определять наиболее возможные участки заражения людей и животных в данных очагах и, тем самым, предупреждать вовлечение людей в эпизоотический процесс чумы. Применение данного анализа в комплексе с эпизоотологическим и эпидемиологическим дает возможность прогнозировать возможные эпидемические осложнения по чуме и делать отдаленный прогноз для проведения соответствующих профилактических мероприятий в условиях антропогенного влияния

для совершенствования системы эпидемиологического мониторинга и обеспечения благополучия населения, проживающего на энзоотической территории по чуме.

Использование регрессионного анализа в эпизоотологическом мониторинге чумы позволит прогнозировать динамику эпизоотического процесса в природных очагах, определять корреляцию между носителями, переносчиками и возбудителем чумы.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Атлас распространения особо опасных инфекций в Республике Казахстан. – Алматы, 2012. – 232 с.

Atlas of incidence of highly infectious diseases in Kazakhstan. – Almaty, 2012. – 232 p. (in Russian)

2. Отчеты Кызылординской противочумной станции за 1990–2012 гг.

Reports of Qyzylorda Anti-Plague Station for 1990–2012. (in Russian)

3. Отчеты Араломорской противочумной станции за 1990–2012 гг.

Reports of Aral Anti-Plague Station for 1990–2012. (in Russian)

4. Руководство по ландшафтно-эпизоотологическому районированию природных очагов чумы Средней Азии и Казахстана. – Алматы, 1990.

Guidance on the landscape-epizootic zonation of natural foci of plague of Central Asia and Kazakhstan. – Almaty, 1990. (in Russian)

5. Getting to know ArcGIS // ESRI Press. – 584 p.

6. STATA manual [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.stata.com>.

Сведения об авторах

Ниязбеков Н.Ш. – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, микробиологии и эпизоотологии чумы Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Капал, 14; тел.: +7 (727) 251-02-93; e-mail: niyazbekov-n@kscqzd.kz)

Абделиев З.Ж. – заведующий лабораторией эпидемиологии, микробиологии и эпизоотологии чумы Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: abdeliyevz@kscqzd.kz)

Сагиев З.А. – заведующий лабораторией холеры Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: zsagiyev@kscqzd.kz)

Матжанова А.М. – начальник Кызылординской противочумной станции (e-mail: a.matganova@mail.ru)

Абдразакова А. – сотрудник Кызылординской противочумной станции (e-mail: kyzylordapchs@mail.ru)

Айсауытов Б. – сотрудник Кызылординской противочумной станции

Балибаев М. – сотрудник Кызылординской противочумной станции

Токсанбаева Н. – сотрудник Кызылординской противочумной станции

Ибраева Ш. – сотрудник Кызылординской противочумной станции

Ермаханов А. – сотрудник Кызылординской противочумной станции

Бурамбаева М. – сотрудник Араломорской противочумной станции (e-mail: maira_burambaeva@mail.ru)

Жадырасын С. – сотрудник Араломорской противочумной станции

Аймаханов Б.К. – сотрудник Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: baimakhanov@kscqzd.kz)

Куптлеуова Л.Б. – сотрудник Кызылординской противочумной станции

Акмамбетова К.У. – сотрудник Кызылординской противочумной станции

Information about the authors

Niyazbekov N. – junior research officer of the laboratory of epidemiology, microbiology and plague epizootology of M. Aikimbayev's Kazakh Scientific Center of Quarantine and Zoonotic Diseases (Kapal str., 14, Almaty, Kazakhstan, 050054; tel.: +7 (727) 251-02-93; e-mail: niyazbekov-n@kscqzd.kz)

Abdeliyev Z.Zh. – head of the the laboratory of epidemiology, microbiology and plague epizootology of M. Aikimbayev's Kazakh Scientific Center of Quarantine and Zoonotic Diseases (e-mail: abdeliyevz@kscqzd.kz)

Sagiyev Z.A. – head of the the laboratory of cholera of M. Aikimbayev's Kazakh Scientific Center of Quarantine and Zoonotic Diseases (e-mail: zsagiyev@kscqzd.kz)

Matzhanova A.M. – chief of Qyzylorda Anti-Plague Station (e-mail: a.matganova@mail.ru)

Abdrzakova A. – officer of Qyzylorda Anti-Plague Station (e-mail: kyzylordapchs@mail.ru)

Aysauytov B. – officer of Qyzylorda Anti-Plague Station

Balibayev M. – officer of Qyzylorda Anti-Plague Station

Toksanbayeva N. – officer of Qyzylorda Anti-Plague Station

Ibrayeva Sh. – officer of Qyzylorda Anti-Plague Station

Yermakhanov A. – officer of Qyzylorda Anti-Plague Station

Burambayeva M. – officer of Aral Anti-Plague Station (e-mail: maira_burambaeva@mail.ru)

Zhadyrassyn S. – officer of Aral Anti-Plague Station

Aimakhanov B.K. – сотрудник Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: baimakhanov@kscqzd.kz)

Kuptleuova L.B. – officer of Qyzylorda Anti-Plague Station

Akmambetova K.U. – officer of Qyzylorda Anti-Plague Station

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 617.3:615.014

Н.И. Арсентьева, О.М. Черникова

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОТРУДНИЧЕСТВА НАУЧНОГО ЦЕНТРА РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ СО РАМН И ИРКУТСКОГО ИНСТИТУТА ХИМИИ ИМ. А.Е. ФАВОРСКОГО СО РАН

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

В статье приводятся основные результаты совместных исследований Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН и Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. Внедрение полученных результатов в клиническую практику дает хороший эффект и позволяет надеяться на дальнейшее сотрудничество.

Ключевые слова: сотрудничество, гнойная инфекция, лекарственные препараты

RESULTS AND PROSPECTS OF COLLABORATION OF SCIENTIFIC CENTER OF RECONSTRUCTIVE AND RESTORATIVE SURGERY SB RAMS AND A.E. FAVORSKY IRKUTSK INSTITUTE OF CHEMISTRY SB RAS

N.I. Arsentyeva, O.M. Chernikova

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The article presents main results of collective researches of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS and A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS. Introduction of obtained results in clinical practice produces good effect and allows to hope for further collaboration.

Key words: collaboration, purulent infection pharmaceutical compositions

Несмотря на значительный прогресс медицины, проблема хирургической инфекции продолжает оставаться одной из самых актуальных и практически не меняется на протяжении последних лет. В настоящее время пациенты с гнойно-воспалительными заболеваниями составляют около 40 % больных хирургического профиля. В общей структуре летальности в хирургических стационарах число смертельных исходов в связи с инфекционными осложнениями достигает 40–60 %. Эти данные свидетельствуют об актуальности и нерешенности проблемы хирургической инфекции, приобретающей все большую социально-экономическую значимость. Увеличение количества штаммов микроорганизмов, резистентных к антибиотикам, а также нарастание патогенных свойств сапрофитных и потенциально патогенных микроорганизмов определяет необходимость создания новых, более эффективных антимикробных препаратов [14, 15, 28, 36, 38].

Рациональное лечение ран – одна из наиболее острых и сложных проблем современной медицины. Послеоперационные раневые инфекции развиваются в среднем у 30 % больных. Пусковым моментом развития раневого процесса являются повреждение тканей и микробная инвазия. Лекарственные средства, применяемые в фазе воспаления (I фаза раневого процесса), должны оказывать выраженное антибактериальное воздействие на возбудителей инфекции,

обезболивающий, дегидратирующий и некролитический эффекты. Препараты, используемые в фазах регенерации и реорганизации рубца с эпителизацией, должны обладать иными свойствами: стимулировать регенеративные процессы, способствуя росту грануляций и ускорению эпителизации, защищать грануляционную ткань от вторичной инфекции с подавлением роста остающейся в небольшом количестве вегетирующей в ране микрофлоры. В связи с повышением резистентности микрофлоры, в том числе и госпитальной, к традиционным системным антимикробным препаратам и антисептикам, увеличением частоты вторичного инфицирования, актуальным является вопрос поиска новых лекарственных форм, имеющих направленную антимикробную активность, предупреждающих развитие инфекционного процесса в ране, а также соответствующих фазам раневого процесса [13, 17, 22, 32, 33, 34, 35, 37, 41].

В Научном центре реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН в сотрудничестве с научными учреждениями РАН и органами практического здравоохранения проводятся исследования, которые направлены на изучение и профилактику хирургической инфекции различной локализации с учетом климатических условий Сибири; антимикробной активности новых лекарственных препаратов и антисептиков; а также исследовательские работы в целях создания новых наноразмерных многофунк-

циональных гибридных композитов медицинского назначения на основе природных и синтетических полимеров с широким спектром биологических свойств.

В настоящее время во всем мире уделяется большое внимание разработке новых высокоэффективных лекарственных форм на основе наночастиц благородных металлов [4, 25, 41]. Одним из перспективных направлений является создание антимикробных препаратов на основе наночастиц серебра и золота, стабилизированных природными полимерами, несущими дополнительные функции. Разработка наноструктурированных препаратов, сочетающих универсальную антимикробную и антикоагулянтную активности, является также актуальной проблемой медицины. Такая комбинация свойств препарата может, с одной стороны, предотвратить тромбообразование при введении в кровь наночастиц антимикробного агента, с другой – лечь в основу создания антимикробных атромбогенных материалов медицинского назначения.

Совместно с сотрудниками Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского и сотрудниками нашего Центра созданы и исследованы водорастворимые нанокompозиты, содержащие наноразмерные частицы серебра, стабилизированные биополимерными матрицами арабиногалактана и его сульфатированного производного (сульфатированный арабиногалактан), галактоманнана, каррагинана и гепарина – природного полисахарида животного происхождения. Целью наших совместных исследований является также создание нанокompозитов, содержащих водорастворимые наноразмерные частицы золота.

Введение нанодисперсных частиц серебра в биологически совместимые матрицы полисахаридов обуславливает их высокую потенциальную антиинфекционную биологическую активность. Проведены исследования антимикробной (бактерицидной и бактериостатической), противовоспалительной и ранозаживляющей активности разработанных на основе исследуемых наноструктурированных биополимеров лекарственных форм для наружного применения, изучение механизмов взаимодействия наноструктурированных металлосодержащих биоматериалов с бактериями, а также воздействия на систему гемостаза наноструктурированных металлосодержащих биоматериалов.

Показано, что серебросодержащие нанобиокompозиты обладают высокой антимикробной активностью в интервале 1–100 мкг/мл в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, дрожжеподобных грибов рода *Candida* (госпитальные и музейные штаммы) и по величине своей антимикробной активности аналогичны таковой для используемых в практике фармацевтических препаратов, выгодно отличаясь от некоторых высокой растворимостью в воде. Нанокompозит на основе серебра и гепарина проявляет синергизм антисептических свойств наноразмерного серебра и антикоагулянтных свойств гепарина. Аргентогепарин в дозе 1,56 мкг/мл способен оказывать аналогичный гепарину антикоагулянтный эффект на образцы плазмы крови человека (*in vitro*). В результате исследования

взаимодействия нанокompозита серебра(0)-сульфат арабиногалактана с клеточными микробными структурами на примере *E. coli* установлен механизм бактерицидного действия нанокompозита Ag(0)-антитромботический сульфат арабиногалактана. Выявлен механизм эволюции исходного нанокompозита и живой микробной клетки в новый нанокompозит с участием мембраны микроорганизма [18, 21, 23, 31, 39, 43].

Наночастицы золота, благодаря уникальному комплексу своих физико-химических и биологических свойств, становятся сегодня практически незаменимыми объектами для изучения и применения в самых разнообразных и стремительно расширяющихся сферах науки и технологии.

Нанокompозит золотоарабиногалактана проявляет антимикробную активность при концентрации препарата в растворе 2 % и более. Каррагинан и его золотосодержащий нанокompозит в концентрации 0,025 % проявляют (*in vitro*) антикоагулянтную активность, сравнимую с активностью лекарственных препаратов, используемых в медицине, оказывая влияние на внутренний путь активации свертывания крови [2, 20].

Создание новых наноматериалов с заданными свойствами и использование в биомедицине позволит получить принципиально новые результаты в следующих областях: микро- и молекулярная биология; нанодиагностика физиологических процессов и патологий; наномедиаторы физиотерапевтических и диагностических воздействий; направленная нанодоставка лекарств; биосовместимые нано-поверхности контакта; суперабсорбенты и перевязочные наноматериалы.

Также изучено влияние закономерностей формирования наночастиц серебра на антимикробную активность новых водорастворимых нанокompозитов на основе металлического серебра и поли-1-винил-1,2,4-триазола композитов. Водные растворы этого композита высокоактивны в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *E. coli*, других энтеробактерий, псевдомонад, в том числе продуцирующих БЛРС; грамположительной микрофлоры: оксациллин/метициллин-чувствительных стафилококков, микрококков, пневмококков, стрептококков. Совокупность антимикробных свойств наносеребра и устойчивости полимера к микробной деградации делает возможным дальнейшее изучение этого нанокompозита с целью использования для антимикробных покрытий (лаки, краски, антимикробные компоненты пластических масс, в том числе, для имплантов) [27].

Весь цикл исследований по наноструктурированным препаратам позволит комплексно решать современную актуальную проблему хирургии – гнойно-септических осложнений, внедрения результатов работы в практику лечебных учреждений.

Существенное значение имеют работы Центра по созданию и исследованию высокоэффективных антисептиков, произведенных совместно с Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН [16].

Исследование антимикробной активности препарата показали его высокую эффективность при обработке объектов внешней среды, рук медицинского персонала, операционного и инъекционного полей, медицинского оборудования и изделий медицинского назначения, наркозных аппаратов, катетеров и других изделий, в подавлении госпитальных штаммов микроорганизмов и, тем самым, в воздействии на патогенетическое звено реинфицирования и суперинфицирования при гнойно-воспалительных заболеваниях [7, 16, 17, 26, 29, 32].

Исключительным свойством анавидина является пролонгированность его действия, благодаря образованию водорастворимой биоцидной пленки.

Изучена антибактериальная активности антисептика «Анавидин» *in vitro* и экспериментально обосновано его применение для профилактики и лечения гнойных ран у сельскохозяйственных животных, применение в ветеринарной практике. Данный препарат обладает антибактериальным, противовоспалительным действием и стимулирует регенерацию инфицированной кожной раны. Определены оптимальные концентрации для обработки помещений и оборудования молочных ферм. Использование водного раствора «Анавидина» для обработки помещений молочных ферм и их оборудования позволяет достоверно снизить обсемененность обследованных объектов (с 60 % до 0 %) [8, 9, 10, 11, 12, 19].

В практической медицине очень часто кровотечения осложняются инфекционными заражениями. Это вызвано высоким уровнем смертности как от развившегося кровотечения, так и от постгеморрагических осложнений. Поэтому создание кровоостанавливающих антисептических средств очень важно.

Совместно с Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Гематологическим научным центром РАМН (Москва) выполнены и продолжаются исследования по созданию и изучению нового поколения оригинальных лекарственных средств – полиметалакрилатов, нового поколения гемостатиков, одновременно обладающих эффективными антимикробным, рано- и ожогозаживляющим действием.

В настоящее время в мировой медицинской практике широко используется оригинальный локальный гемостатик – феракрил, прошедший широкие доклинические и клинические испытания и разрешенный к применению [30, 41].

В дальнейшем разработаны новые локальные гемостатики – аргакрил и циакрил, обладающие более эффективным кровоостанавливающим и антимикробным действием, а также другими полезными свойствами [3, 5, 6, 24].

Развивая исследования полиметалакрилатов, изучены гемостатическая и антимикробная активность металлических солей полиакриловой кислоты с металлами I группы Периодической системы элементов В.И. Менделеева. Доклинические исследования показали, что неполные соли полиакриловой кислоты с тяжелыми щелочными металлами (K, Rb, Cs) также являются эффективными гемостатиками, одновременно обладающими антимикробным действием [1]. Новые гемостатики не имеют аналогов в мировой

медицинской практике. Обеспечение населения и медицины безопасными, эффективными отечественными лекарственными средствами с несомненными конкурентоспособными качествами является одним из критериев национальной программы Правительства РФ.

Весь цикл проводимых совместных исследований позволит комплексно решать современную актуальную проблему хирургии – гнойно-септических осложнений, внедрения результатов работы в практику лечебных учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Абзаева К.А., Воронков М.Г., Жилицкая Л.В., Сергеева О.А. и др. Гемостатическая и антимикробная активности металлических солей полиакриловой кислоты с металлами I группы // Доклады Академии наук. – 2010. – Т. 432, № 6. – С. 827–829.

Abzaeva K.A., Voronkov M.G., Zhilitskaya L.V., Sergeeva O.A. et al. Hemostatic and antimicrobial activity of alginic fibres of polyacrylic acid with metals of I group // Reports of Academy of Science. – 2010. – Vol. 432, N 6. – P. 827–829. (in Russian)

2. Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Фадеева Т.В., Сухов Б.Г. и др. Особенности формирования нанобиокмполитов серебра и золота с антимикробной активностью // Нанотехника. – 2010. – № 3. – С. 34–41.

Aleksandrova G.P., Grishchenko L.A., Fadeeva T.V., Sukhov B.G. et al. Peculiarities of formation of nanobio-composites of silver and gold with antimicrobial activity // Nanotechnology. – 2010. – N 3. – P. 34–41. (in Russian)

3. Аргакрил – новое антисептическое и гемостатическое средство: пат. 2220982 Рос. Федерация: МПК C08F20/06, A61K31/78, A61K33/38, A61P7/04, A61P31/02 / Воронков М.Г., Лопырев В.А., Антоник Л.М., Абзаева К.А., Коган А.С., Григорьев Е.Г., Фадеева Т.В., Марченко В.И.; заявители и патентообладатели Иркутск. инст-т химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, НЦРВХ СО РАМН. – № 2001100436/04; заявл. 05.01.2001; опубл. 10.01.2003, Бюл. № 1.

Argacryl – new antiseptic and hemostatic remedy: Patent RU 2220982: Int. Cl. C08F20/06, A61K31/78, A61K33/38, A61P7/04, A61P31/02 / Voronkov M.G., Lopyrev V.A., Antonik L.M., Abzaeva K.A., Kogan A.S., Grigoriev E.G., Fadeeva T.V., Marchenko V.I.; proprietors A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, SCRRS SB RAMS. – № 2001100436/04; date of filing 05.01.2001; date of publication 10.01.2003, Bul. 1. (in Russian)

4. Блажитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П., Михайлов Ю.И. и др. Серебро в медицине. – Новосибирск: Наука-центр, 2004. – 254 с.

Blagitko E.M., Burmistrov V.A., Kolesnikov A.P., Mikhaylov Yu.I. et al. Silver in medicine. – Novosibirsk: Nauka-center, 2004. – 254 p. (in Russian)

5. Воронков М.Г., Антоник Л.М., Коган А.С., Лопырев В.А., Фадеева Т.В. и др. Антибактериальные и гемостатические свойства серебряных солей полиакриловой кислоты // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 2. – С. 27–29.

Voronkov M.G., Antonik L.M., Kogan A.S., Lopyrev V.A., Fadeeva T.V. et al. Antibacterial and hemostatic features of silver salts of polyacrylic acid // *Chemical-Pharmaceutical J.* – 2002. – Vol. 36, N 2. – P. 27–29. (in Russian)

6. Воронков М.Г., Коган А.С., Антоник Л.М., Лопырев В.А., Фадеева Т.В. и др. Антимикробное и гемостатическое действие серебряных производных полиакриловой кислоты // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2001. – Т. 35, № 5. – С. 19.

Voronkov M.G., Kogan A.S., Antonik L.M., Lopyrev V.A., Fadeeva T.V. et al. Antimicrobial and hemostatic action of silver derivants of polyacrylic acid // *Chemical-Pharmaceutical J.* – 2002. – Vol. 35, N 5. – P. 19. (in Russian)

7. Гемостатическое и антисептическое средство: пат. 2132678 Рос. Федерация; МПК А61К9/08, А61К31/225, А61К33/26 / Лопырев В.А., Антоник Л.М., Коган А.С., Фадеева Т.В., Жданов А.Г., Абрамов С.А., Новомирский Д.Н., Прокофьева Т.Ю., Малышев А.В.; заявитель и патентообладатель ООО «ОМНИ». – № 97102879/14; заявл. 27.02.1997; опубл. 10.07.1999.

Hemostatic and antiseptic remedy: Patent RU 2132678 Рос. Федерация; Int. Cl. А61К9/08, А61К31/225, А61К33/26 / Lopyrev V.A., Antonik L.M., Kogan A.S., Fadeeva T.V., Zhdanov A.G., Abramov S.A., Novomirskiy D.N., Prokofieva T.Yu., Malyshev A.V.; proprietor OMNY LLC. – № 97102879/14; date of filing 27.02.1997; date of publication 10.07.1999. (in Russian)

8. Григорьев Г.Е. Особенности лечения повреждений кожи у животных (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. ветерин. наук. – Барнаул, 2012. – 28 с.

Grigoriev G.E. Peculiarities of treatment of skin lesions in animals (clinical and experimental research): abstract of candidate's thesis in veterinary science. – Barnaul, 2012. – 28 p. (in Russian)

9. Григорьев Г.Е., Гольдберг О.А., Лепехова С.А., Ильина О.П. и др. Влияние нового сибирского антисептика «Анавидин» на заживление кожной инфицированной раны // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2010. – Т. 1, № 6 (76). – С. 160–163.

Grigoriev G.E., Goldberg O.A., Lepekhova S.A., Iljina O.P. et al. Influence of new Siberian antiseptic “Anavidin” on a repair of skin infected wound // *Bull. ESSC SB RAMS.* – 2010. – Vol. 1, N 6 (76). – P. 160–163. (in Russian)

10. Григорьев Г.Е., Ильина О.П., Лепехова С.А., Фадеева Т.В. и др. Возможность использования нового сибирского антисептика «анавидин» в профилактике маститов у коров // *Молочная промышленность.* – 2009. – № 4. – С. 79.

Grigoriev G.E., Iljina O.P., Lepekhova S.A., Fadeeva T.V. et al. Possibility of using new Siberian antiseptic “Anavidin” in the prevention of mastitis in cows // *Milk Industry.* – 2009. – N 4. – P. 79. (in Russian)

11. Григорьев Г.Е., Ильина О.П., Лепехова С.А., Фадеева Т.В. и др. Применение антисептика анавидин для профилактики и лечения инфицированных повреждений кожи в животноводстве: метод. рек. – Иркутск, 2011. – 28 с.

Grigoriev G.E., Iljina O.P., Lepekhova S.A., Fadeeva T.V. et al. Use of antiseptic “Anavidin” in the prevention and treatment of infected skin lesions in animal industry: guideline. – Irkutsk, 2011. – 28 p. (in Russian)

12. Григорьев Г.Е., Лепехова С.А., Зарицкая Л.В., Ильина О.П. и др. Влияние антисептика «Анавидин» на показатели неспецифической резистентности при заживлении инфицированных повреждений кожи // *Вестник КрасГАУ.* – 2012. – № 1. – С. 139–142.

Grigoriev G.E., Lepekhova S.A., Zaritskaya L.V., Iljina O.P. et al. Influence of antiseptic “Anavidin” on the indices of non-specific resistance at the repair of infected skin lesions // *KSAU Herald.* – 2012. – N 1. – P. 139–142. (in Russian)

13. Григорьев Е.Г. Острый абсцесс и гангрена легкого // *Consilium Medicum.* – 2003. – Т. 5, № 10. – С. 581–590.

Grigoriev E.G. Acute abscess and pulmonary gangrene // *Consilium Medicum.* – 2003. – Vol. 5, N 10. – P. 581–590. (in Russian)

14. Григорьев Е.Г., Колмаков С.А., Коган А.С. Хирургия распространенного гнойного перитонита // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2001. – № 2. – С. 9–11.

Grigoriev E.G., Kolmakov S.A., Kogan A.S. Surgery of diffuse purulent peritonitis // *Bull. ESSC SB RAMS.* – 2001. – N 2. – P. 9–11. (in Russian)

15. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. – СПб.: Питер, 2003. – 864 с.

Eryukhin I.A., Gelfand B.R., Shlyapnikov S.A. Surgical infections. – Saint-Petersburg: Piter, 2003. – 864 p. (in Russian)

16. Заруднев Е.А., Фадеева Т.В., Верещагина С.А. Анавидин: универсальный дезинфектант и антисептик: мет. рекомендации. – Иркутск, 2000. – 23 с.

Zarudnev E.A., Fadeeva T.V., Vereshchagina S.A. Anavidin: multi-purpose disinfectant and antiseptic: guideline. – Irkutsk, 2000. – 23 p. (in Russian)

17. Коган А.С., Верещагина С.А., Григорьев Е.Г., Фадеева Т.В. и др. Госпитальная инфекция в многопрофильной хирургической клинике / под ред. Е.Г. Григорьева, А.С. Когана; 2-е изд. – Владивосток: Дальнаука, 2005. – 208 с.

Kogan A.S., Vereshchagina S.A., Grigoriev E.G., Fadeeva T.V. et al. Hospital acquired disease in multi-field surgical clinic / ed. by E.G. Grigoriev, A.S. Kogan; 2nd ed. – Vladivostok: Dalnauka, 2005. – 208 p. (in Russian)

18. Костыро Я.А., Гуменникова Е.Н., Ганенко Т.В., Грищенко Л.А. и др. Серебросодержащие препараты в медицине: опыт применения и перспективы разработки оригинальных субстанций // *Новая аптека.* – 2011. – № 7. – С. 53–56.

Kostyuro Ya.A., Gumennikova E.N., Ganenko T.V., Grishchenko L.A. et al. Silver-containing preparations in medicine: experience of using and prospects of development of original substances // *New Pharmacy.* – 2011. – N 7. – P. 53–56. (in Russian)

19. Лепехова С.А., Григорьев Г.Е., Коваль Е.В., Фадеева Т.В. и др. Результаты разработки модели инфицированной кожной раны для изучения свойств новых лекарственных препаратов // *Вестник КрасГАУ.* – 2013. – № 9. – С. 155–160.

Lepekhova S.A., Grigoriev G.E., Koval E.V., Fadeeva T.V. et al. The results of development of a model of infected skin wound for the study of properties of new medicaments // *KSAU Herald.* – 2013. – N 9. – P. 155–160. (in Russian)

20. Лесничая М.В., Александрова Г.П., Сухов Б.Г., Фадеева Т.В. и др. Нанобиокомпозиты на основе полисахаридной матрицы с антикоагулянтными свойствами // Тез. докладов IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии. – Уфа, 2013. – С. 213.

Lesnichaya M.V., Aleksandrova G.P., Sukhov B.G., Fadeeva T.V. et al. Nanobiocomposites on the base of polysaccharidic matrix with anticoagulant properties // Abstracts of IX All-Russian Conference "Chemistry and Medicine" with Youth Scientific School on the Organic Chemistry. – Ufa, 2013. – P. 213. (in Russian)

21. Лесничая М.В., Александрова Г.П., Феоктистова Л.П., Сапожников А.Н., Фадеева Т.В. и др. Серебросодержащие нанокompозиты на основе галактоманна и каррагинана: синтез, строение, антимикробные свойства // Известия Академии наук. Сер. Химическая. – 2010. – № 12. – С. 226–227.

Lesnichaya M.V., Aleksandrova G.P., Feoktistova L.P., Sapozhnikov A.N. et al. Silver-containing nanocomposites on the base of galactomannan and carageenan: synthesis, structure, antimicrobial properties // Proceedings of Academy of Science. Chemistry. – 2010. – N 12. – P. 226–227. (in Russian)

22. Митрохин С.Д. Гнойные экссудаты, раны и абсцессы. Современный алгоритм микробиологического исследования // Инфекции и антимикробная терапия. – 2005. – № 2. – С. 32–37.

Mirtokhin S.D. Purulent exudates, wounds and abscesses. Modern algorithm of microbiological research // Infections and Antimicrobial Therapy. – 2005. – N 2. – P. 32–37. (in Russian)

23. Нанокompозит серебра на основе сульфатированного арабиногалактана, обладающий антимикробной и антитромботической активностью, и способ его получения: пат. 2466254 Рос. Федерация: МПК А61К31/737, А61Р31/04 / Ганенко Т.В., Костыро Я.А., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А., Фадеева Т.В., Верещagina С.А., Корякина Л.Б.; заявитель и патентообладатель ФГБУН Иркутск. инст-т химии им. Фаворского СО РАН. – № 2010137712/15; заявл. 09.09.2010; опубл. 27.09.2012.

Nanocomposite of silver on the base of sulfated arabinogalactan with antimicrobial and antithrombotic activity and method of its receiving: Patent RU 2466254: Int. Cl. A61K31/737, A61P31/04 / Ganenko T.V., Kostyuro Ya.A., Sukhov B.G., Trofimov B.A., Fadeeva T.V., Vereshchagina S.A., Koryakina L.B.; proprietor A.E. Favorskiy Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS. – № 2010137712/15; date of filing 09.09.2010; date of publishing 27.09.2012. (in Russian)

24. Неполная цинковая соль полиакриловой кислоты, способ её получения и средство на её основе, обладающее антисептическим, гемостатическим и ранозаживляющим действием при наружном применении: пат. 2314815 Рос. Федерация; МПК А61К31/78, А61К31/315, А61Р17/02 / Абзаева К.А., Воронков М.Г., Фадеева Т.В., Коган А.С., Григорьев Е.Г. и др.; заявители и патентообладатели Иркутск. инст-т химии им. Фаворского СО РАН, Гематологический науч. центр РАМН, НЦРВХ СО РАМН, ООО Инновационная компания «Нитек Групп».

– № 2006118020/15; заявл. 25.05.2006; опубл. 20.01.2008, Бюл. № 2. – 5 с.

Partial zinc salt of polyacrylic acid, way of its production and remedy on its base with antiseptic, hemostatic and wound-healing effect at external use: patent RU 2314815; Int. Cl. A61K31/78, A61K31/315, A61P17/02 / Abzaeva K.A., Voronkov M.G., Fadeeva T.V., Kogan A.S., Grigoriev E.G. et al.; proprietors A.E. Favorskiy Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, Hematological Scientific Center RAMS, SCRRS SB RAMS, Innovation Company "Niteg Group" LLC. – № 2006118020/15; date of filing 25.05.2006; date of publishing 20.01.2008, Bul. № 2. – 5 p. (in Russian)

25. Помогайло А.Д., Розенберг А.С., Уфлянд И.Е. Наночастицы металлов в полимерах // Химия. – 2000. – С. 672.

Pomogaylo A.D., Rozenberg A.S., Uflyand I.E. Nanoparticles of metals in polymers // Chemistry. – 2000. – P. 672. (in Russian)

26. Применение солей полигексаметиленгуанидиния в качестве препаратов, обладающих антимикробной активностью по отношению к анаэробной и смешанной инфекции: пат. 2143905 Рос. Федерация; МПК А61К31/785 / Лопырев В.А., Антоник Л.М., Воронков М.Г., Коган А.С., Ушаков Р.В., Фадеева Т.В., Шамеев А.Ю. и др.; заявитель и патентообладатель Иркутск. инст. органической химии СО РАН, НЦРВХ СО РАМН, ИГМУ. – № 97101062/14; заявл. 13.01.1997; опубл. 10.01.2000.

Use of salts of polyhexamethyleneguanidinium as the preparations with antimicrobial activity towards anaerobic and combined infection: Patent RU 2143905; Int. Cl. A61K31/785 / Lopyrev V.A., Antonik L.M., Voronkov M.G., Kogan A.S., Ushakov R.V., Fadeeva T.V., Shameev A.Yu. et al.; proprietors A.E. Favorskiy Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, SCRRS SB RAMS, ISMU. – № 97101062/14; date of filing 13.01.1997; date of publishing 10.01.2000. (in Russian)

28. Прозорова Г.Ф., Коржова С.А., Конькова Т.В., Поздняков А.С. и др. Антимикробная активность нанокompозита серебра и поли-1-винил-1,2,4-триазола // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2011. – № 4. – С. 657–661.

Prozorova G.F., Korzhova S.A., Konkova T.V., Pozdnyakov A.S. et al. Antimicrobial activity of nanocomposite of silver and poly-1-vinyl-1,2,4-triazole // Proceedings of Academy of Science. Chemistry. – 2011. – N 4. – P. 657–661. (in Russian)

29. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Инфицированный панкреонекроз // Инфекции в хирургии. – 2003. – № 1 (2). – С. 34–39.

Saveliev V.S., Filimonov M.I., Gelfand B.R., Burnevich S.Z. Infected pancreonecrosis // Infections in Surgery. – 2003. – N 1 (2). – P. 34–39. (in Russian)

30. Способ обработки рук медицинского персонала, гнойных ран, инъекционных и операционных полей и стерилизации медицинского инструментария: пат. 2122865 Рос. Федерация; МПК А61Л2/16 / Лопырев В.А., Антоник Л.М., Коган А.С., Фадеева Т.В., Григорьев Е.Г., Соколов Б.Н., Шамеев А.Ю., Шуликовский В.П.; заявители и патентообладатели Иркутск. инст-т химии СО РАН, НЦРВХ СО

РАМН. – № 97106453/13; заявл. 17.04.1997; опубл. 10.12.1998.

Method of handwash of medical staff, septic wounds, injection and operation fields and sterilization of medical instruments: Patent RU 2122865; Int. Cl. A61L2/16 / Lopyrev V.A., Antonik L.M., Kogan A.S., Fadeeva T.V., Grigoriev E.G., Sokolov B.N., Shameev A.Yu., Shulikovskiy V.P.; proprietors A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, SCRRS SB RAMS. – № 97106453/13; date of filing 17.04.1997; date of publishing 10.12.1998. (in Russian)

31. Способ получения соли акриловой кислоты: пат. 554677 Рос. Федерация; МПК C08F120/06, C08F2/10 / Воронков М.Г., Анненкова В.З., Платонова А.Т., Анненкова В.М., Угрюмова Г.С., Конончук Г.М.; заявитель и патентообладатель Иркутский институт органической химии СО АН СССР. – № 2159274; заявл. 17.07.1975; опубл. 15.12.1979.

Method of producing of acrylic acid salt: Patent RU 554677; Int. Cl. C08F120/06, C08F2/10 / Voronkov M.G., Annenkov V.Z., Platonova A.T., Annenkov V.M., Ugryumova G.S., Kononchuk G.M.; proprietor Irkutsk Institute of Organic Chemistry SB AS USSR. – № 2159274; date of filing 17.07.1975; date of publishing 15.12.1979. (in Russian)

32. Средство, обладающее антимикробной активностью: пат. 2278669 Рос. Федерация; МПК A61K31/717, A61K36/15, A61P31/04 / Александрова Г.Л., Грищенко Л.А., Фадеева Т.В., Медведева С.А., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А.; заявитель и патентообладатель Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАМН. – № 2004132636/15; заявл. 09.11.2004; опубл. 27.06.2006.

Remedy with antimicrobial activity: Patent RU 2278669; Int. Cl. A61K31/717, A61K36/15 A61P31/04 / Aleksandrova G.L., Grishchenko L.A., Fadeeva T.V., Medvedeva S.A., Sukhov B.G., Trofimov B.A.; proprietor A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS. – № 2004132636/15; date of filing 09.11.2004; date of publishing 27.06.2006. (in Russian)

33. Фадеева Т.В. Микробиологические аспекты инфицирования, реинфицирования и суперинфицирования при висцеральных гнойных процессах (в условиях многопрофильной клиники): автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Иркутск, 2007. – 46 с.

Fadeeva T.V. Microbiological aspects of infecting, reinfected and superinfecting at visceral purulent processes (in the conditions of multi-field clinic): abstract of doctoral thesis in medicine. – Irkutsk, 2007. – 46 p. (in Russian)

34. Фадеева Т.В., Верещагина С.А., Коган А.С., Григорьев Е.Г. Возбудители гнойно-некротических процессов в лёгких и их токсины // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 23–26.

Fadeeva T.V., Vereshchagina S.A., Kogan A.S., Grigoriev E.G. Causative agents of purulonecrotic processes in lungs and their toxins // Infections in Surgery. – 2007. – Vol. 5, N 1. – P. 23–26. (in Russian)

35. Фадеева Т.В., Верещагина С.А., Растомпахов С.В., Коган А.С., Григорьев Е.Г. Данные микробиологического мониторинга и антибактериальная терапия гангрены легкого // Инфекции в хирургии. – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 33–37.

Fadeeva T.V., Vereshchagina S.A., Rastompakhov S.V., Kogan A.S., Grigoriev E.G. Data of microbiological monitoring and antibacterial therapy of pulmonary gangrene // Infections in Surgery. – 2008. – Vol. 6, N 4. – P. 33–37. (in Russian)

36. Фадеева Т.В., Верещагина С.А., Филатова Л.С., Садах М.В., Григорьев Е.Г. Микробиологическая оценка послеоперационной раневой инфекции в многопрофильной хирургической клинике // Инфекции в хирургии. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 14–20.

Fadeeva T.V., Vereshchagina S.A., Filatova L.S., Sadakh M.V., Grigoriev E.G. Microbiological estimation of postoperative wound infection in multi-field surgical clinic // Infections in Surgery. – 2012. – Vol. 10, N 4. – P. 14–20. (in Russian)

37. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева. – М.: Боргес, 2009. – 90 с.

Surgical infections of skin and soft tissues: Russian national recommendations / Ed. by V.S. Saveliev. – M.: Borges, 2009. – 90 p. (in Russian)

38. Хирургия послеоперационного перитонита / под ред. Е.Г. Григорьева, А.С. Когана. – Иркутск, 1996. – 216 с.

Surgery of postoperative peritonitis / Ed. by E.G. Grigoriev, A.S. Kogan. – Irkutsk, 1996. – 216 p. (in Russian)

39. Шляпников С.А., Насер Н.Р., Попенко Л.Н. Профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ в многопрофильном стационаре // Инфекции в хирургии. – 2009. – № 1. – С. 8–13.

Shlyapnikov S.A., Naser N.R., Popenko L.N. Profile of antibiotic resistance of main causative agents of hospital acquired diseases in resuscitation and intensive care unit in multi-field hospital // Infections in Surgery. – 2009. – N 1. – P. 8–13. (in Russian)

40. Шурыгина И.А., Сухов Б.Г., Фадеева Т.В., Уманец В.А. и др. Механизм бактерицидного действия Ag(0)-нанобиокомпозита: эволюция исходного композита и живой микробной клетки в новый нанокомпозит // Известия ВУЗов. Физика. – 2011. – Т. 54, № 2/2. – С. 285–288.

Shurygina I.A., Sukhov B.G., Fadeeva T.V., Umanets V.A. et al. Mechanism of bactericidal action of Ag(0)-nanobio-composite: evolution of original composite and living microbial cell and new nanocomposite // Proceedings of Institutions of Higher Education. Physics. – 2011. – Vol. 54, N 2/2. – P. 285–288. (in Russian)

41. Bhagwat A.M., Save S., Burli S., Karki S.G. A study to evaluate the antimicrobial activity of feracrylum and its comparison with povidone-iodine // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2001. – Vol. 44. – P. 431–433.

42. Eady E.A., Cove J.H. Staphylococcal resistance revisited: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 16. – P. 103–124.

43. Katz E., Willner I. Integrated nanoparticle-bio-molecule hybrids systems: synthesis, properties, and applications // Angewandte Chemie. – 2004. – Vol. 43. – P. 6042–6108.

44. Shurygina I.A., Sukhov B.G., Fadeeva T.V., Umanets V.A. et al. Bactericidal action of Ag(0)-antithrombotic sulfated arabinogalactan nanocomposite: coevolution of initial nanocomposite and living microbial cell to a novel nonliving nanocomposite // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2011. – Vol. 7, N 6. – P. 827–833.

Сведения об авторах

Арсентьева Наталия Ивановна – кандидат биологических наук, доцент, ученый секретарь ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-39; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

Черникова Ольга Михайловна – главный врач клиники ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Information about the authors

Arsentyeva Nataliya Ivanovna – candidate of biological science, docent, academic secretary of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (Bortsov Revolutsii str., 1, Irkutsk, 664003, tel.: +7 (3952) 29-03-39; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

Chernikova Olga Mikhaylovna – head physician of clinic of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS

О.Н. Бердина

**МЕДИЦИНА СНА И ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
У ПОДРОСТКОВ****ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)**

В обзоре научной литературы описаны современные представления о проблеме артериальной гипертензии с позиции медицины сна. Нарушения сна у подростков можно рассматривать как один из постоянных симптомов эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ), которые встречаются не только на начальных (функциональных) этапах данной патологии, но и в течение всей болезни. В настоящее время известно, что около 90 % всей патологии во время сна представлено различными видами нарушений дыхания, среди которых подавляющее большинство составляют обструктивные нарушения дыхания (синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОА/ГС)). Учитывая тесное взаимодействие респираторной и гемодинамической систем, можно предположить возможное участие нарушений дыхания во время сна в развитии ЭАГ у подростков.

Ключевые слова: сомнология, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, эссенциальная артериальная гипертензия, подростки

SLEEP MEDICINE AND ESSENTIAL HYPERTENSION IN ADOLESCENTS

O.N. Berdina

Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

The review describes current understanding of the problem of essential hypertension from a perspective of sleep medicine. Sleep disorders in adolescents can be considered as one of constant symptoms of essential hypertension, which are found not only on initial (functional) stages of this disease and but also in the course of the illness. It is now known that about 90 % of sleep disorders are represented by different types of such respiratory disturbances as obstructive sleep-disordered breathing (obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome). Considering close interaction between hemodynamic and respiratory systems we can assume possible participation of sleep-disordered breathing in the development of essential hypertension in adolescents.

Key words: somnology, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, essential hypertension, adolescents

Среди загадок мозга особое место занимает состояние, с которым каждый из нас встречается каждый день. Речь идет о сне, которому мы отдаем 1/3 нашей жизни [48].

Сон – состояние, хорошо известное с момента осознания своего существования. Первоначально сон рассматривался как пассивное, однотипное состояние. Считали, что в основе сна лежит неактивное состояние мозга, развивающееся в ответ на уменьшение притока различной сенсорной информации. По мере накопления клинических и экспериментальных данных, бурного развития современных медицинских технологий, существенно изменилось представление о сне. Было показано, что сон – это сложный динамический и неоднородный процесс, характеризующийся определенной электрофизиологической активностью мозга и имеющий специфические механизмы регуляции [21]. По определению академика В.М. Ковальсона, принятому в современной медицине, «сон – это особое генетически детерминированное состояние организма теплокровных животных (т.е. млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий» [12].

Недооценивать проблемы сна нельзя, т.к. уже является доказанным тот факт, что полноценный сон, наряду с бодрствованием, является звеном одной цепи в цикле человеческого существования – цикла «сон – бодрствование». Хорошо известно, что

каждый человек в своей жизни стремится достигнуть активного и сверхактивного бодрствования [40]. Для достижения этой цели он должен последовательно пройти определенные циклы существования, коими являются фазы сна, начиная от расслабленного бодрствования с постепенным переходом к состоянию дремоты, поверхностному, глубокому и быстрому сну. Все они имеют различные психовегетативные-моторно-физиологические и поведенческие характеристики, что позволяет выделить и обозначить их как закономерно существующие функциональные состояния мозга и организма в целом. Полноценность сна определяет общий уровень здоровья и качества жизни, измеряемые в показателях социального, психического, эмоционального и физического благополучия [3, 15, 22].

Таким образом, сон не является отдельной от бодрствования частью жизни. Существуют особые взаимоотношения, при которых особенности бодрствования оказывают влияние на качество сна, а особенности сна влияют на качество последующего бодрствования. Все это способствует успешной адаптации в условиях постоянно меняющейся среды. Следовательно, измененный сон вызывает снижение качества жизни, может приводить впоследствии к психическим и неврологическим расстройствам. В работах многих авторов [27, 49] показано, что такие важные объективные параметры, как длительность, представленность медленноволнового и быстрого сна (REM-сна), связаны с особенностями личности

и актуального психического статуса, а также с состоянием основных психических процессов высшей нервной деятельности. Реакция вегетативной нервной системы, сопровождающая изменения паттерна сна, в свою очередь может, приводить к патологическому функционированию многих систем в соматической сфере [13]. Так, исследование системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во время сна позволило выявить особенности некоторых метаболических реакций, которые могут отражать развитие адаптационно-компенсаторных процессов [16, 17, 23].

Появление одного из разделов нейронаук, сомнологии – науки о сне, создание высокоэффективных методов изучения деятельности мозга и всего организма в течение сна позволяют шаг за шагом открывать происходящие во сне изменения в мозге. Это послужило причиной бурного развития нового направления современной медицины, получившего название «медицина сна». По определению, данному выдающимся российским ученым академиком РАМН А.М. Вейном, медицина сна – это область медицины, занимающаяся изучением болезней человека с позиции сомнологии, т.е. особенностей патогенеза, клиники и лечения патологических состояний, возникающих в период сна. Он предложил рассматривать не только нарушения сна, но и другие «классические заболевания (гипертоническую болезнь, мозговой инсульт, инфаркт миокарда) в их отношении к функциональному состоянию сна, занимающему в среднем треть человеческой жизни [4].

Открытие Е. Асерински и N. Kleitman в 1953 г. фазы «быстрого», или «парадоксального», сна (ФБС), во время которой были обнаружены быстрые движения глазных яблок при закрытых веках и общей полной мышечной релаксации, послужило основанием для современных исследований физиологии сна. Оказалось, что сон представляет собой совокупность двух качественно разных фаз – «медленного» (или «ортодоксального») и «быстрого» (или «парадоксального») сна. Название этих фаз сна обусловлено характерными особенностями ЭЭГ: во время фазы «медленного» сна (ФМС) регистрируются преимущественно медленные волны, а во время ФБС – быстрый бета-ритм, характерный для бодрствования человека, что дало основание называть эту фазу сна «парадоксальным» сном [28, 34]. Эти фазы сна чередуются с периодичностью 90–120 мин, что в целом составляет заверченный цикл сна. Ночной сон обычно состоит из 4–6 заверченных циклов, каждый из которых начинается с первых стадий «медленного» сна и завершается «быстрым» сном. В первых двух циклах преобладает «медленный» сон, в последних – «быстрый», а «дельта»-сон резко сокращен и даже может отсутствовать. ФМС наиболее отчетливо выражена в начале ночи (первая треть или первая половина), а в дальнейшем ее продолжительность уменьшается. Напротив, эпизоды ФБС становятся более продолжительными и отчетливыми по мере прогрессирования сна, и самый длительный эпизод

фазы быстрого сна наблюдается в ранние утренние часы [12].

В последние годы пристальное внимание обращено к роли самого сна и его нарушений в развитии различной соматической патологии и, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одним из наиболее распространенных ССЗ в настоящее время признана артериальная гипертензия (АГ), которая является актуальной и широко обсуждаемой проблемой клинической медицины. Результаты популяционных исследований населения РФ старше 15 лет показали, что 42 млн. человек страдают АГ, при этом ежегодно выявляется еще 5 млн. больных, и только половина пациентов получают терапию, а лечатся адекватно лишь 20 % больных. Оптимальный уровень артериального давления (АД) имеют только 18,8 % мужчин и 32,9 % женщин [25]. АГ является одним из важнейших факторов риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта головного мозга. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, Россия имеет самый высокий показатель смертности от ССЗ среди экономически развитых стран Европы. Ежегодно в нашей стране от болезней сердечно-сосудистой системы умирают около 1 млн 300 тыс. чел., причем значительная часть случаев смерти (36 % мужчин и 40,5 % женщин) приходится на сравнительно молодой возраст (25–64 года) [20]. Поскольку уровень артериального давления (АД) отражает общую степень мобилизации организма, необходимую для успешной адаптации в условиях, требующих напряжения, он коррелирует с эмоциональным статусом, тревогой, индивидуальным типом реакции на фрустрирующие, вызывающие напряжение ситуации, особенностями личности и актуального психического состояния [41].

Несомненно, «истоки» возникновения ССЗ у взрослых относятся к детскому и подростковому возрасту [2]. Одной из приоритетных проблем современной педиатрии и детской кардиологии в последние годы является проблема эссенциальной АГ (ЭАГ) у подростков (14–18 лет), что связано с ее высокой распространенностью в этой возрастной группе, подтвержденной клиническими и эпидемиологическими исследованиями уровня АД. Частота ЭАГ в подростковом возрасте варьирует в широких пределах: по данным отечественных авторов – от 2,4 до 18 % [1, 6], по результатам американских исследований – от 3 до 4,5 % случаев [32]. У половины детей заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет своевременную диагностику данной патологии, а 40–65 % случаев «ювенильных» гипертензий имеют в дальнейшем прогрессирующее течение [24]. Частота обнаружения ЭАГ у школьников от 7 до 17 лет закономерно увеличивается с возрастом (с 3,9–4,7 % до 9,8–14,3 %), достигая максимума в пубертатный период [14]. При анализе данных литературы, касающейся изучения взаимосвязи когнитивных нарушений и ЭАГ, выявлено, что наличие данной патологии рассматривается в настоящее время как фактор риска развития расстройств памяти и других когнитивных

(познавательных) функций уже в подростковом возрасте [11, 37].

Развитие ЭАГ представляет собой сложный процесс взаимодействия огромного количества факторов как внешней, так и внутренней среды организма. Неизвестное множество этих факторов, а также динамичность многих из них не позволяют в настоящее время создать полноценную концепцию развития этого «грозного» заболевания. Однако с возникновением новых направлений в медицине, переоценкой известных, но ранее малоизученных состояний предоставляется возможность приблизиться к пониманию этого сложного процесса [10].

В работах различных отечественных и зарубежных исследователей уже доказана роль эндогенных (наследственная предрасположенность, избыточная масса тела, личностные особенности, проявляющиеся определенным типом реагирования при попадании в трудные ситуации – недостаточность психофизиологической адаптации, дефицит НО-синтетазы в гладкомышечных клетках сосудов, эндотелиальная дисфункция) и экзогенных факторов (нерациональное питание, гиподинамия, психоэмоциональное напряжение), способствующих развитию ЭАГ в подростковом возрасте [8, 9, 18, 19, 39].

Большинство изученных факторов способствуют формированию дневной АГ, а в течение ночного сна, по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), вследствие активации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы повышенное АД, как правило, снижается («dippers» тип суточной кривой АД [7]). Однако следует отметить, что во время эпизодов ФБС, вследствие повышения активности симпатической нервной системы и устранения вагусного влияния на тонус сосудистой стенки, повышения секреции катехоламинов и кортизола, оказывающих прессорное действие на сердечно-сосудистую систему, отмечаются выраженные колебания АД, но в целом определяется тенденция к его возрастанию не более чем на 3–6 % от исходного [30]. Это свидетельствует об адаптивной роли ночного сна как активного физиологического процесса, характеризующегося определенным взаимодействием подкорковых структур головного мозга и коры больших полушарий, в различные его фазы. Однако в исследованиях было показано, что при проведении СМАД у подростков с ЭАГ можно наблюдать нарушения суточного ритма АД, проявляющиеся недостаточным снижением АД во время сна («non-dippers») либо его неадекватным повышением («night-peakers»), то есть цифры АД в ночное время становятся как минимум на порядок выше, чем днем [26]. Наличие данного факта заставляет ученых задуматься о причинах и механизмах возникновения этого явления.

Накопление клинических и экспериментальных знаний, развитие современных медицинских технологий и новой перспективной отрасли практической медицины, коей является сомнология, позволит выявить новые патофизиологические подходы к патогенезу ЭАГ.

Известно несколько десятков расстройств сна, которые изменяют его структуру и могут

потенциально влиять на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы повышенное внимание медицинской науки привлечено к тем нарушениям, которые в наибольшей степени оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему [47]. Речь идет о нарушениях дыхания во время сна и наиболее ярком его представителе – синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОА/ГС) – состоянии, при котором имеют место повторяющиеся эпизоды полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей во время сна длительностью более 10 секунд, обычно ассоциированные с падением уровня насыщения крови кислородом более чем на 4 % от исходного [33].

Для СОА/ГС характерно развитие гипоксемии, нередко сочетающейся с гиперкапнией, высокое отрицательное внутригрудное давление, увеличение активности симпатической нервной системы, повторяющиеся эпизоды ЭЭГ-активаций, приводящие к фрагментации сна и, соответственно, к изменению нормального профиля АД во время сна. Транзитное увеличение АД наблюдается как в ФБС, так и в ФМС, однако в ФБС подъем АД выражен достоверно чаще, и чем дольше снижение насыщения гемоглобина кислородом, тем больше повышается АД [5]. Было доказано, что повторяющиеся колебания гемодинамики, вызванные частыми эпизодами апноэ/гипопноэ, могут препятствовать возврату АД к исходному уровню, что в свою очередь приводит к нейрогуморальным и сосудистым изменениям, влекущим за собой повышение АД в период бодрствования и развитие ЭАГ [29, 31]. Обратив пристальное внимание на данную проблему, исследователи обнаружили, что АГ встречается у 70–90 % лиц с СОА/ГС. В свою очередь СОА/ГС был обнаружен у 30–35 % больных ЭАГ [44]. Эти данные позволяют выдвинуть предположение, что сон в результате нарушения его гомеостаза может играть дезадаптационную роль.

Высокая распространенность АГ среди больных с СОА/ГС существенно снижается под влиянием эффективного лечения этого синдрома, что дает основание считать СОА/ГС ответственным за развитие ЭАГ [35].

В большом популяционном исследовании, проведенном с целью проверки гипотезы, согласно которой СОА/ГС предрасполагает к развитию АГ независимо от других сопутствующих факторов, обследовали работающих мужчин и женщин в возрасте 30–60 лет, у которых были выявлены нарушения дыхания во время сна. При обследовании было обнаружено линейное возрастание АД с повышением ИАГ ($p = 0,03$ для систолического АД и $p = 0,01$ для диастолического АД). Отмечена сильная прямая корреляция между стадией СОА/ГС при включении в исследование и наличием АГ через 4 года, не зависевшая от других известных факторов риска АГ [46].

Все приведенные выше данные относятся к исследованиям взрослых пациентов с СОА/ГС и АГ. Однако как в отечественной, так и в зарубежной литературе недостаточно информации о влиянии нарушений дыхания во время сна на формирование ЭАГ у подростков, причем имеющиеся данные крайне противоречивы.

По материалам американских исследователей, СОА/ГС является частым состоянием, выявляемым более чем у 3 % подростков с сердечно-сосудистыми нарушениями. Однако намного больше детей (11–12 %) имеют «привычный» храп и поэтому состоят в группе риска по возникновению СОА/ГС [36, 38]. Наиболее вероятными причинами СОА/ГС у детей и подростков являются: гипертрофия аденоидной ткани верхних дыхательных путей (ВДП), небных миндалин; деформация носовой перегородки, гипертрофия носовых раковин и полипы носа; краниофасциальные аномалии (микрогнатия, ретрогнатия, увеличенное мягкое небо, макроглоссия). Хроническая патология ЛОР-органов стоит на первом месте среди причин, вызывающих СОА/ГС у подростков. Гипертрофированные глоточные и небные миндалины уменьшают просвет ВДП, формируя препятствие на пути прохождения воздушной струи, что вынуждает ребенка дышать через рот, а это приводит к снижению тонуса мышц глотки. Направление воздушной струи становится турбулентным, из-за чего возникает вибрация мягкого неба, сопровождающаяся характерным звуком – храпом и эпизодами гипопноэ (и даже апноэ) во время ночного сна [45]. В норме у детей старшего возраста отмечается 1 эпизод апноэ/гипопноэ в час. Для постановки диагноза необходимо по крайней мере 5 эпизодов апноэ/гипопноэ во время 1 часа сна [42]. Так как апноэ и гипопноэ могут повторяться до 200–300 раз за ночь, вызывая падение сатурации (SaO_2) на 4 % и более (рекомендуемая норма SaO_2 для детей старшего возраста и подростков – 98–100 %), сопровождаемое возникновением избыточного количества реакций ЭЭГ-активаций (нормальной частотой реакций ЭЭГ-активаций для детей подросткового возраста считается 14 ± 2 событие в течение 1 часа) [42], они приводят к фрагментации сна, нарушению цикличности стадий, их продолжительности и перехода из стадии в стадию. При этом повышается тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы во время сна, и, как итог, страдает качество сна и снижается порог пробуждаемости [43]. Клиническим маркером СОА/ГС у подростков является ночной храп. Могут также наблюдаться шумное дыхание и беспокойство во сне, повышенное ночное потоотделение, ночные страхи и энурез. В дневное время у этих детей отмечаются следующие особенности: утрення головная боль и сухость во рту, дневная сонливость, усталость, утомляемость, дефицит внимания, гиперактивность, плохая успеваемость в школе, различные трудности поведения. Нередко отмечается задержка роста. У подростков с СОА/ГС наблюдаются синхронные изменения давления в легочной артерии и ЧСС, характерно и отсутствие физиологического снижения АД во сне («non-dippers»), более того, наблюдаются подъемы АД в ночные и ранние утренние часы («night-pickers») по данным СМАД. Повторяющиеся колебания гемодинамики, вызванные частыми эпизодами апноэ/гипопноэ, могут препятствовать возврату АД к исходному уровню, что в свою очередь приводит к нейрогуморальным и сосудистым

изменениям, влекущим за собой стойкое повышение АД в период бодрствования и развитие ЭАГ у подростков [50].

Таким образом, следует сказать, что вопрос нарушений сна и их роли в формировании и стабилизации ЭАГ у подростков является весьма актуальной проблемой практической медицины и осознана врачами различных специальностей: педиатрами, неврологами, кардиологами, пульмонологами и др. Дальнейшее изучение данного заболевания с позиции медицины сна, проведение дополнительных исследований в этой области в последующем позволят патогенетически обосновано подойти к выбору тактики лечения ЭАГ в педиатрии с использованием современных немедикаментозных средств, разработать новые методы профилактики и ранней реабилитации подростков при данной патологии, что в свою очередь приведет к значительному снижению уровня заболеваемости ЭАГ, уменьшению показателей инвалидности и смертности в результате развития таких «грозных» осложнений, как мозговой инсульт и инфаркт миокарда, в зрелом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Автандилов А.Г. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков: Методические рекомендации для врачей. – Волгоград, 2003. – 43 с.
2. Avtandilov A.G. Recommendations for diagnostics, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents: Guidelines for physicians. – Volgograd, 2003. – P. 43. (in Russian)
3. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей – М.: Медицина, 1987. – Т. 1. – 447 с.
4. Belokon N.A., Kuberger M.B. Diseases of heart and blood vessels in children: Guide for physicians. – M.: Medicine, 1987. – Vol. 1. – 447 p. (in Russian)
5. Вейн А.М. Особенности структуры сна и личности в условиях хронического эмоционального стресса и методы повышения адаптивных возможностей человека // Вестник РАМН. – 2003. – № 4. – С. 13–17.
6. Vein A.M. Features of sleep architecture and of personality in conditions of chronic emotional stress and the methods of increasing adaptive capacity of a human // Herald of RAMS. – 2003. – N 4. – P. 13–17. (in Russian)
7. Вейн А.М. Сон человека. Физиология и патология. – М.: Медицина, 2000. – 272 с.
8. Vein A.M. Human sleep. Physiology and pathology. – M.: Medicine, 2000. – 272 p. (in Russian)
9. Воронин И.М., Белов А.М. Патофизиология сердечно-сосудистых расстройств при обструктивных нарушениях дыхания во время сна // Клиническая медицина. – 2000. – № 12. – С. 9–14.
10. Voronin I.M., Belov A.M. Pathophysiology of cardiovascular disorders at obstructive sleep-disordered breathing // Clinical Medicine. – 2000. – N 12. – P. 9–14. (in Russian)
11. Долгих В.В., Леонтьева И.В., Рычкова Л.В., Погодина А.В. и др. Алгоритмы диагностики и

лечения, принципы профилактики артериальной гипертензии у подростков: Методические рекомендации. – Иркутск: ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН, ИП и РЧ, 2008. – 26 с.

Dolgikh V.V., Leontjeva I.V., Rychkova L.V., Pogodina A.V. et al. Algorithms of diagnostics and treatment, principles of prevention of arterial hypertension in adolescents: Guidelines. – Irkutsk: Scientific Centre of Medical Ecology ESSC SB RAMS, Institute of Pediatrics and Human Reproduction, 2008. – 26 p. (in Russian)

7. Долгих В.В., Бугун О.В., Валявская О.В., Рычкова Л.В. Циркадная организация суточного профиля артериального давления у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 5. – С. 24–28.

Dolgikh V.V., Bugun O.V., Valyavskaya O.V., Rychkova L.V. Circadian organization of daily arterial pressure profile in adolescents with essential hypertension // Bull. ESSC SB RAMS. – 2011. – № 5. – P. 24–28. (in Russian)

8. Долгих В.В., Колесникова Л.И., Леонтьева И.В., Бугун О.В. и др. Эссенциальная артериальная гипертензия у подростков: клинико-функциональные варианты и молекулярно-генетические маркеры. – Новосибирск: Наука, 2013. – 336 с.

Dolgikh V.V., Kolesnikova L.I., Leontjeva I.V., Bugun O.V. et al. Essential hypertension in adolescents: clinical and functional variants and molecular and genetic markers. – Novosibirsk: Nauka, 2013. – 336 p. (in Russian)

9. Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс. – СПб.: Речь, 2005. – 400 с.

Isaev D.N. Emotional stress. – St. Petersburg: Rech, 2005. – 400 p. (in Russian)

10. Калинин А.Л. Синдром обструктивного апноэ сна – фактор риска артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2003. – № 2. – С. 37–41.

Kalinkin A.L. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome – risk factor for hypertension // Arterial Hypertension. – 2003. – N 2. – P. 37–41. (in Russian)

11. Киландер Н., Ниман М., Боберг Л. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов // Обзоры клинической кардиологии. – 2005. – № 2. – С. 37–49.

Kilander N., Niman M., Boberg L. Relationship of arterial hypertension with cognitive impairments: Results of 20-years follow-up of 999 patients // Reviews of Clinical Cardiology. – 2005. – N 2. – P. 37–49. (in Russian)

12. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование – сон». – М.: Изд-во «Бином. Лаборатория знаний», 2011. – 239 с.

Kovalzon V.M. Basics of somnology: physiology and neurochemistry of the wakefulness – sleep cycle. – M.: Binom. Laboratory of Knowledge, 2011. – 239 p. (in Russian)

13. Ковров Г.В., Вейн А.М. Стресс и сон у человека. – М.: НейроМедиа, 2004. – 96 с.

Kovrov G.V., Vein A.M. Stress and sleep in human. – M.: Neuromedia, 2004. – 96 p. (in Russian)

14. Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков: Лекции по кардиологии детского возраста. – М.: Медпрактика, 2005. – С. 339–340.

Leontjev I.V. Arterial hypertension in children and adolescents: Lectures on paediatric cardiology. – M.: Medical Practice, 2005. – P. 339–340. (in Russian)

15. Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Нарушения сна в клинике внутренних болезней // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 2. – С. 14–17.

Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Sleep disorders in internal medicine // Bull. ESSC SB RAMS. – 2003. – N 2. – P. 14–17. (in Russian)

16. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Петрова В.А., Шевырталова О.Н. и др. Изменения процессов перекисного окисления липидов и системы антиокислительной защиты у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 24–27.

Madaeva I.M., Kolesnikova L.I., Petrova V.A., Shevyrtalova O.N. et al. Changes of lipid peroxidation and antioxidant defense system in patients with obstructive sleep apnea syndrome // Pathological Physiology and Experimental Therapy. – 2009. – N 3. – P. 24–27. (in Russian)

17. Мадаева И.М., Петрова В.А., Колесникова Л.И., Шевырталова О.Н. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и перекисное окисление липидов // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 65–69.

Madaeva I.M., Petrova V.A., Kolesnikova L.I., Shevyrtalova O.N. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and lipid peroxidation // Pulmonology. – 2009. – N 2. – P. 65–69. (in Russian)

18. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 4. – С. 26–30.

Manukhina E.B., Malyshev I.Y., Buvaltsev V.I. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: mechanisms and ways of correction // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2003. – N 4. – P. 26–30. (in Russian)

19. Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 6. – С. 202–205.

Moiseeva O.M., Aleksandrova L.A., Emeljanov I.V. Role of nitrogen oxide and its metabolites in the regulation of vascular tone at essential hypertension // Arterial Hypertension. – 2003. – Vol. 9, N 6. – P. 202–205. (in Russian)

20. Оганов Р.Г., Масленников Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 4–7.

Oganov R.G., Maslennikov G.Ya. Prevention of cardiovascular diseases – the real way to improve demographic situation in Russia // Cardiology. – 2007. – N 1. – P. 4–7. (in Russian)

21. Петров А.М., Гиниатуллин А.Р. Нейробиология сна: современный взгляд: Учебное пособие – Казань: КГМУ, 2012. – 109 с.

Petrov A.M., Giniatullin A.R. Neurobiology of sleep: a modern view: Textbook. – Kazan: Kazan State Medical University, 2012. – 109 p. (in Russian)

22. Покровский В.М., Коротко Г.Ф. Физиология человека: Учебник. – М.: Медицина, 2011. – 664 с.

Pokrovskiy V.M., Korotko G.F. Human physiology: Tutorial. – М.: Medicine, 2011. – 664 p. (in Russian)

23. Смолянинова Ю.В., Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Петрова В.А. и др. Закономерности свободнорадикального окисления липидов в развитии адаптационной и дизадаптационной реакций у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 239–240.

Smolyaninova Y., Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Petrova V.A. Regularities of lipid peroxidation in the development of adaptive and dysadaptive responses in patients with obstructive sleep apnea syndrome // Bull. ESSC SB RAMS. – 2007. – N 1. – P. 239–240. (in Russian)

24. Филиппов Г.П., Плотникова И.В., Трушкина И.В. Прогноз течения артериальной гипертензии в подростковом возрасте // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – № 4. – С. 8–12.

Filippov G.P., Plotnikova I.V., Trushkina I.V. Prognosis of course of arterial hypertension in adolescence // Siberian Medical Journal. – 2005. – N 4. – P. 8–12. (in Russian)

25. Шалынова С.А., Деев А.Д., Вихирев О.В. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 2. – С. 3–7.

Shalynova S.A., Deyev A.D., Vikhirev O.V. Prevalence of arterial hypertension in Russia. Awareness, treatment and control // Disease Prevention and Health Promotion. – 2001. – N 2. – P. 3–7. (in Russian)

26. Шевырталова О.Н., Протопопова О.Н., Мадаева И.М., Долгих В.В. и пр. Нарушения сна в генезе эмоционально-личностных и когнитивных расстройств у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 2. – С. 12–16.

Shevyrtalova O.N., Protopopova O.N., Madaeva I.M., Dolgikh V.V. et al. Sleep disorders in the genesis of emotional and personal and cognitive disorders in adolescents with essential arterial hypertension // Russian Journal of Pediatrics. – 2011. – N 2. – P. 12–16. (in Russian)

27. Aserinsky E., Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep // Science. – 1953. – Vol. 118. – P. 273–274.

28. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.M. et al. Blood pressure associated with sleep-disordered breathing in a population sample of children // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 841–846.

29. Chaicharn J., Lin Z., Chen M., Ward S. et al. Model-based assessment of cardiovascular autonomic control in children with obstructive sleep apnea // Sleep. – 2009. – Vol. 32 (7). – P. 927–938.

30. Chami H.A., Fontes J.D., Vasan R.S., Keaney J.F. et al. Vascular Inflammation and sleep disordered breathing in a community-based cohort // Sleep. – 2013. – Vol. 36 (5). – P. 763–768.

31. Flynn J.T. What's new in pediatric hypertension? // Curr. Hypertens. Rep. – 2001. – Vol. 3. – P. 503–510.

32. Guilleminault C., Stoohs R., Clerk A. et al. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome // Chest. – 1993. – Vol. 104. – P. 781–783.

33. Hobson A.J. REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness // Nature. – 2009. – Vol. 10. – P. 803–814.

34. Jan B. An integrated health-economic analysis of diagnostic and therapeutic strategies in the treatment of moderate-to-severe obstructive sleep apnea // Sleep. – 2011. – Vol. 34 (6). – P. 695–709.

35. Krishna J., Shah Z.A., Merchant M. Urinary protein expression patterns in children with sleep-disordered breathing // Sleep Medicine. – 2006. – Vol. 7. – P. 221–227.

36. Lande M.B., Kaezorwski J.M., Auinger P. Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 143. – P. 699–700.

37. Li A.M., Au C.T., Sung R.Y. et al. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea: a community based study // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – P. 803–809.

38. Lima E.M. Assessment of risk factors associated with elevated blood pressure in children and adolescents // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 80 (1). – P. 3–4.

39. Lin J.-S., Anacleto C., Sergeeva O.A., Haas H.L. The waking brain: an update // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2011. – Vol. 68. – P. 2499–2512.

40. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J. et al. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.

41. Marcus C.L. Normal polysomnographic values for children and adolescents // Am. Rev. Respir. Dis. – 2002. – Vol. 146. – P. 1235–1239.

42. McConnell K., Somers V.K., Kimball T. et al. Baroreflex gain in children with obstructive sleep apnea // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 42–48.

43. O'Connor G.T., Caffo B., Newman A.B. et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179. – P. 1159–1164.

44. Papaioannou G., Kambas I., Tsaoussoglou M., Papanaghiotopoulou-Gartagani P. et al. Age-dependent changes in the adenotonsillar tissue in childhood: implications for sleep-disordered breathing // J. Pediatr. – 2013. – Vol. 162. – P. 269–274.

45. Peppard P.E. et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342, N 18. – P. 1378–1384.

46. Redline S., Yenokyan G., Gottlieb D.J. et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 269–277.

47. Stickgold R., Walker M. The neuroscience of sleep. – Boston: Elsevier, 2009. – 374 p.

48. Walker M.P. Sleep, memory and emotion // Prog. Brain Res. – 2010. – Vol. 185. – P. 49–68.

49. Witmans M. Obstructive apnea/hypopnea in children and adolescents // Amer. J. Respirat. Critic. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 1540.

Сведения об авторах

Бердина Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, врач Сомнологического центра ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: goodnight_84@mail.ru)

Information about the authors

Berdina Olga Nikolaevna – candidate of medical science, scientific secretary of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, doctor of Somnological Center of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003; tel.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: goodnight_84@mail.ru)

М.А. Даренская

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРА И СИБИРИ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

В обзоре представлены современные исследования особенностей гормонального статуса, липидного и углеводного обменов у коренного и пришлого населения Севера и Сибири. Известно, что экстремальные климато-географические условия предъявляют повышенные требования к метаболическому статусу. Особенности белково-липидного и углеводного метаболизма у коренных жителей Севера и Сибири определяются биологически сформированным адаптивным типом и связаны с приверженностью коренных народов к традиционному образу жизни и «азиатскому» типу питания. Вместе с тем в последние два десятилетия отмечается снижение качества здоровья этносов, что обусловлено рядом причин социального характера. Изменение уклада жизни, рациона питания неизбежно приводит к развитию дизадаптивных реакций на уровне всего организма с последующим развитием заболеваний. Проводятся многочисленные исследования относительно изменений метаболизма у пришлого населения в зависимости от продолжительности пребывания на северных территориях, уровня широты, сезонов года, возраста и пола.

Ключевые слова: коренное, пришлое население, метаболизм, этнос, окислительный стресс

PECULIARITIES OF METABOLIC REACTIONS IN INDIGENOUS AND MIGRANT POPULATIONS OF THE NORTH AND SIBERIA

M.A. Darenskaya

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

The review presents current researches of peculiarities of hormonal status, lipid and carbohydrate metabolism of indigenous and migrant populations of the North and Siberia. It is known that extreme climatic and geographical conditions are more demanding to the metabolic status. Features of protein-lipid and carbohydrate metabolism in the North and Siberia are determined by biologically built adaptive type and are connected with adherence of indigenous population to traditional lifestyle and "Asian" type of food. However in the last two decades the decline of quality of health of ethnic groups is registered due to a number of social reasons. Changing lifestyles and food ration causes the development of dysadaptive reactions in the whole organism and the subsequent development of diseases. Numerous studies on metabolic changes in migrant population depending on the length of stay in the northern territories, latitude, seasons, age and gender are conducted.

Key words: indigenous, migrant population, metabolism, ethnicity, oxidative stress

Изучением состояния здоровья коренных и малочисленных народов Севера и Сибири исследователи особенно интенсивно начали заниматься с 70-х гг. прошлого века [1, 7, 10, 16, 17, 24, 39, 42, 53]. Сформулированная Л.Е. Паниным (1978) концепция о формировании «полярного метаболического типа» у жителей Севера в настоящее время нашла своё подтверждение и является во многом основополагающей [42]. Центральные положения этой концепции с позиции тканевого метаболизма связаны с комплексной перестройкой гормонально-метаболического профиля, активным использованием липидных энергоносителей (особенно в определённые периоды года), а также аминокислот на трофические цели, уменьшением доли углеводов как энергетических субстратов, изменением потребности в водорастворимых и жирорастворимых витаминах [9]. Результаты многолетних фундаментальных исследований показали, что проживание человека в высоких широтах сопровождается перестройкой регуляторных механизмов и, в первую очередь, нейроэндокринного звена [20, 32, 37, 47]. Некоторыми работами подтвержден повышенный уровень кортизола на фоне базального снижения содержания инсулина у коренных жителей Севера [53]. Отмечается повышенная активность щитовидной железы и надпочечников, что, вероятно,

обуславливает мобилизацию механизмов адаптации [18, 27, 47, 57].

Получены данные о наличии генетически обусловленных программ реагирования нейроэндокринной системы на действие экологических факторов Севера [47]. Предполагают, что формирование «северного» типа метаболизма связано с переходом на новый уровень энергообеспечения, необходимый для проживания в экстремальных условиях Севера [46]. По данным ряда авторов, метаболизм у коренных жителей Севера в сравнении с жителями умеренных широт повышен на 30 % [1, 9]. Подчеркивается, что данные изменения метаболизма являются физиологической адаптацией к «северному стрессу», обусловленному влиянием метеорологических и гелио-геофизических факторов [9, 13, 32].

Многие авторы отмечают, что особенности белково-липидного и углеводного метаболизма у коренных жителей Севера определяются биологически сформированным адаптивным типом, и связывают это с приверженностью коренных народов к традиционному образу жизни и «азиатскому» типу питания с преобладанием доли жиров и белков в рационе [28, 38, 56]. Соотношение белков, жиров и углеводов в суточной калорийности пищи составляет 19 : 53 : 28 [39]. Доказано, что преимущественно белковый тип

питания является мощным профилактическим средством, значительно повышающим устойчивость клеточной мембраны к воздействию неблагоприятных экологических условий среды [4, 55].

Имеются данные о том, что физико-химические параметры клеточной мембраны значительно лучше у детей, проживающих на Таймыре и находящихся на традиционном питании, чем у детей Эвенкии, в рационе которых значительную долю занимают углеводы. Получено, что структурно-функциональное состояние биомембран эритроцитов у коренных жителей Таймыра генетически детерминировано и заключается в снижении абсолютного содержания α -токоферола, показателя величины окисляемости мембран эритроцитов за счет повышения доли сфингомиелина и снижения уровня суммарной фракции фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола [30]. Авторами выяснено, что у детей-эвенков генетически детерминированные приспособительные механизмы на уровне клеточных мембран сопровождаются невысоким уровнем обновления – снижением уровня лизофосфатидилхолина.

К числу наиболее значимых особенностей метаболизма северных народностей следует отнести более низкое содержание в крови, по сравнению с пришлым населением, общего холестерина, триацилглицеролов и более высокий уровень ЛПВП как одного из важнейших антиатерогенных факторов [19]. Подобные изменения липидного обмена описаны у коренных жителей Эвенкии (эвенов и эвенков) [55], у коренного населения Приамурья (нанайцев, ульчей и эвенов) [45], Якутии (эвенков, эвенов, долганов, юкагиров, якутов) [52], у этнических хантов – жителей Ханты-Мансийского автономного округа [19]. В.В. Цукановым с соавторами доказано, что ведущей причиной стабильного метаболизма липидов и низкой частоты «метаболических» заболеваний у ряда этнических групп монголоидов Сибири является способность печени к активной эстерификации холестерина, интенсивному синтезу желчных кислот и эффективной транспортировке стерина в желчь [55]. Отмечено, что у коренных северных народов, находящихся на традиционном питании, в организме повышено содержание полиненасыщенных жирных кислот. Выявлены низкая потребность в углеводах, замедление скорости гликолиза и сниженная активность ферментов, участвующих в метаболизме углеводов [46].

Считается, что, в отличие от северных народов, у представителей этнических групп, проживающих в Сибири, сформирован свой «морфотип», имеющий специфические генетические и фенотипические особенности [3, 5, 8, 9, 22]. Значительный интерес представляют работы об относительно высокой активности окислительно-восстановительных реакций у жителей Севера и Сибири [7, 11, 14, 16, 21]. Выявлено повышение уровня ХСЛПВП и снижение ХСЛПНП в бурятской этнической группе [3], увеличение уровня общих липидов у эвенков Забайкалья [7].

Установлено, что уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) как у коренного, так и у пришлого населения Крайнего Севера, выше, чем у населения, живущего в средних широтах [11, 20]. Вместе с тем у

коренных народов отмечается высокое содержание α -токоферола и ретинола, более низкое содержание продуктов липопероксидации, чем у пришлых [22, 26, 33]. Относительно больший уровень антиоксидантов у коренного населения свидетельствует о более широких резервных возможностях, эволюционно выработанных многими поколениями арктических аборигенов [29]. Н.Н. Потолицыной, Е.Р. Бойко и П. Опп были проведены исследования уровня 25-ОН витамина D в плазме крови коренных жителей европейского Севера России [44]. Наиболее низкая встречаемость (15 %) витамин D-дефицитов выявлена в старшем возрастном периоде, наиболее высокая (80–100 %) – среди подростков 13–15 лет.

В настоящее время ученые все чаще указывают на срыв адаптационных реакций коренных народностей Севера и Сибири, что влечет за собой ухудшение состояния их здоровья [2, 15, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 48]. Огромную роль в этом играют процессы урбанизации и технизации, связанные с интенсивным развитием промышленности в этих регионах. Отмечается недостаток основных микронутриентов в крови у народностей Севера. Так, в исследовании Т.Я. Корчиной с соавторами показан выраженный дефицит ретинола (у 70 %) и α -токоферола (у 18 %) у детей ханты [31]. При этом у коренных жителей Севера все чаще отмечаются неблагоприятные изменения метаболизма с интенсификацией углеводного обмена и повышением содержания атерогенных фракций липидов в крови [46].

Литературные данные относительно изменений метаболизма пришлого населения многообразны и зачастую противоречивы. Выявлена зависимость метаболических реакций у пришлого населения от продолжительности пребывания на Севере [43], уровня широты [9], сезонов года, возрастных изменений [11, 12, 32]. Многочисленные исследования на Севере позволяют отнести к наиболее характерным проявлениям климатогеографического стресса реакции центральной нервной и эндокринной систем, изменения метаболизма и развитие «окислительного стресса» [11]. Доказано, что стресс, возникающий в результате отрицательного внешнесредового воздействия, обеспечивает мобилизацию важнейших гомеостатических механизмов адаптации и является вполне оправданной реакцией, призванной включить необходимые защитные процессы [14, 49]. Показано, что изменения в эндокринной системе у пришлого населения имеют характер многолетнего циклического процесса: в первые 6 месяцев – 3 года проявляются разнонаправленные сдвиги в уровнях различных гормонов, в последующие 10–15 лет признаки напряжения данной системы исчезают, а в период свыше 10–15 лет отмечается новое возрастание секреторной активности надпочечников [47]. Выяснено, что большая доля здоровых представителей пришлого населения отличается более высокой концентрацией кортизола в крови, в сравнении с нормативами [53]. Определены изменения активности гипофизарно-тиреоидной системы у подростков в зависимости от сезона года, при этом значимыми являются декабрь и сентябрь [12, 27]. Показано, что

у женщин, длительно проживающих на территории Республики Саха, увеличивалось содержание тиреотропина в крови, а также встречаемость нарушений экоструктуры щитовидной железы [37]. При незавершенной адаптации к условиям Севера возможны нарушения углеводного обмена с существенным повышением глюкозы и инсулина в крови, повышение уровня общего холестерина в крови в зимнее время [51], снижение данного показателя с увеличением светового периода суток. Следует отметить высокую распространенность дислипидемии у пришлых с накоплением в крови холестерина [43, 54]. В литературе имеются указания на сезонные колебания фракций фосфолипидов, свободных жирных кислот, лактата [32], снижение общего пула фосфолипидов [6]. Значительное внимание уделяется процессам гиперпероксидации липидов и недостаточности детоксикационных процессов как важной составляющей «северного» стресса у пришлого населения [11, 51]. Данные изменения, безусловно, являются необходимыми элементами адаптивных реакций организма с первых дней пребывания человека на Севере. Вместе с тем длительный окислительный стресс постепенно приводит к истощению антиоксидантной защиты и формированию дизадаптивных расстройств [15, 21, 23, 25]. В многочисленных работах подчеркивается нарастающая недостаточность жирорастворимых витаминов у пришлого населения. Так, описан выраженный дефицит α -токоферола у жителей Европейского Севера России [11, 44], недостаточное потребление β -каротина, витаминов А и группы В [6, 10]. Определенные изменения характерны и для показателей углеводного обмена. Так, в период снижения долготы дня усиливается интенсивность анаэробного гликолиза, повышается утилизация глюкозы в процессах, способствующих резервированию жиров, отмечается гипогликемия [50]. В период потепления основную роль в обеспечении энергетических потребностей организма играет липолиз, в связи с чем снижается использование глюкозы для синтеза жиров, происходит преобладание глюконеогенеза над гликолизом. Имеются данные относительно возрастной динамики уровня метаболических показателей на Севере [32]. Авторами установлено, что концентрация глюкозы, лактата и альбумина в крови молодых людей, по сравнению с людьми зрелого возраста, на протяжении года варьирует в более широких пределах, а триацилглицеролов и холестерина – в более узких.

Можно заключить, что исследования состояния метаболического статуса у представителей коренного и пришлого населения, проживающего в экстремальных условиях Севера и Сибири, актуальны по настоящее время. При этом недостаточная изученность данного вопроса препятствует разработке научно обоснованных методов диагностики, дифференцированных оздоровительных программ и лечебных мероприятий при развитии патологических состояний для различных этнических групп.

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента РФ НШ-5646.2014.7.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Агаджанян Н.А. Адаптации человека в условиях Севера // Физиология человека. – 1980. – № 3. – С. 273–274.

Agadzhanian N.A. Human adaptation in the North // Human Physiology. – 1980. – N 3. – P. 273–274. (in Russian)

2. Алексеева Л.Л., Борголов А.В. Артериальная гипертензия при беременности как причина формирования синдрома задержки внутриутробного развития // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 3. – С. 19–21.

Alekseeva L.L., Borgolov A.V. Arterial hypertension during pregnancy as a reason for the formation of intra-uterine growth retardation syndrome // Bull. ESSC SB RAMS. – 2009. – N 3. – P. 9–21.

3. Баирова Т.А., Долгих В.В., Бимбаев А.Б.Ж., Тугутова И.В. Взаимосвязь гена метилентетрагидрофолатредуктазы и эссенциальной артериальной гипертензии у подростков разных этнических групп, проживающих на территории Бурятии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 4. – С. 104–107.

Bairova T.A., Dolgikh V.V., Bimbaev A.B.Zh., Tugutova I.V. Interrelation between methylene tetrahydrofolate reductase gene and essential hypertension in adolescents of different ethnic groups living in the territory of Buryatia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2005. – N 4. – P. 104–107.

4. Баирова Т.А., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Первушина О.А. Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 87–92.

Bairova T.A., Dolgikh V.V., Kolesnikova L.I., Pervushina O.A. Nutrition genetics and risk factors for cardiovascular disease: associative studies in populations of Eastern Siberia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 87–92.

5. Беляева Е.В., Первушина О.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у детей разных этнических групп // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3, Ч. 1. – С. 9–11.

Belyaeva E.V., Pervushina O.A. Polymorphism of glutathione-S-transferases genes in children of different ethnic groups // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 3, Part 1. – P. 9–11.

6. Бичкаева Ф.А., Третьякова Г.В., Власова О.С., Горелов А.В. и др. Содержание α -токоферола и жирных кислот в крови у детей и подростков Севера // Экология человека. – 2010. – № 3. – С. 44–49.

Bichkaeva F.A., Tretyakova G.V., Vlasova O.S., Gorelov A.V. et al. Content of α -tocopherol and fatty acids in blood of children and adolescents of the North // Human Ecology. – 2010. – N 3. – P. 44–49.

7. Бишарова Г.М., Колесникова Л.И., Малышев В.В. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная система у детей Севера Забайкалья // Бюл. экп. биол. и мед. – 1998. – Т. 126, № 11. – С. 581–583.

Bisharova G.M., Kolesnikova L.I., Malyshev V.V. Processes of lipid peroxidation and antioxidant system in children of North Transbaikalia // Bull. Exp. Biol. Med. – 1998. – Vol. 126, N 11. – P. 581–583.

8. Бодиенкова Г.М., Колесникова Л.И., Тимофеева С.С. Иммунореактивность населения и качество окружающей среды Прибайкалья. – Иркутск, 2006. – 222 с.

Bodienkova G.M., Kolesnikova L.I., Timofeeva S.S. Immune reactivity of the population and the quality of the environment of the Baikal Region. – Irkutsk, 2006. – 222 p.

9. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические и антропологические основы жизнедеятельности человека на Севере. – Екатеринбург: НИСО УрО РАН, 2005. – 189 с.

Boyko E.R. Physiological, biochemical and anthropological and ecological basics of human life and activities in the North. – Ekaterinburg, 2005. – 189 p.

10. Бойко Е.Р., Потолицына Н.Н., Нильсон О. Обеспеченность тиамин и рибофлавином жителей Архангельска // Вопросы питания. – 2005. – Т. 74, № 1. – С. 27–30.

Boyko E.R., Potolitsina N.N., Nilsson O. Thiamine and riboflavin provision of residents of Arkhangelsk // Nutrition. – 2005. – Vol. 74, N 1. – P. 27–30.

11. Бойко Е.Р., Евдокимов В.Г., Вахнина Н.А., Шадрина В.Д. и др. Сезонные аспекты оксидативного стресса у человека в условиях Севера // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2007. – Т. 41, № 3. – С. 44–48.

Boyko E.R., Evdokimov V.G., Vakhnina N.A., Shadrina V.D. et al. Seasonal aspects of oxidative stress of human in the North // Aerospace and Environmental Medicine. – 2007. – Vol. 41, N 3. – P. 44–48.

12. Горелов Ф.А., Кубасов Р.В., Бичкаева Ф.А., Жилина Л.П. Взаимосвязи уровней витаминов и гормонов системы «гипофиз – половые железы» в сыворотке крови у детей Европейского Севера // Экология человека. – 2009. – № 7. – С. 24–26.

Gorelov F.A., Kubasov R.V., Bichkaeva F.A., Zhilina L.P. Relationships of levels of vitamins and hormones of pituitary – genitals system in the blood serum of children of European North // Human Ecology. – 2009. – N 7. – P. 24–26.

13. Гудков А.Б., Попова О.Н., Лукманова Н.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера (обзор литературы) // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 12–17.

Gudkov A.B., Popova O.N., Lukmanova N.B. Ecological and physiological characteristics of climatic factors of the North (review of literature) // Human Ecology. – 2012. – N 1. – P. 12–17.

14. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П., Петрова В.А. и др. Закономерности изменений показателей процесса пероксидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1. – С. 119–122.

Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Bardymova T.P., Petrova V.A. et al. Regularities of changes of the indices of lipid peroxidation process in apparently healthy people in different periods of formation of reproductive system // Bull. ESSC SB RAMS. – 2006. – N 1. – P. 119–122.

15. Даренская М.А., Старостенко О.В. Этнические особенности пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у беременных при наличии угрозы

прерывания беременности // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 141.

Darenskaya M.A., Starostenko O.V. Ethnic peculiarities of lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women at the presence of threatening miscarriage // Bull. ESSC SB RAMS. – 2007. – N 1. – P. 141.

16. Даренская М.А. Этнические и региональные аспекты патологических процессов у человека // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2, Ч. 2. – С. 152–159.

Darenskaya M.A. Ethnic and regional aspects of pathological processes in human // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 2, Part 2. – P. 152–159.

17. Долгих В.В., Баирова Т.А., Бимбаев А.Б.Ж. Молекулярно-генетические маркеры эссенциальной артериальной гипертензии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – Т. 1, № 2. – С. 100–106.

Dolgikh V.V., Bairova T.A., Bimbaev A.B.Zh. Molecular genetic markers of essential hypertension // Bull. ESSC SB RAMS. – 2004. – Vol. 1, N 2. – P. 100–106.

18. Дубинин К.Н., Типисова Е.В. Роль гормонов системы гипоталамо-гипофиз-щитовидная железа в обеспечении адаптационного потенциала у женщин Крайнего Севера // Известия Самарского НЦ РАН. – 2012. – Т. 14, № 5 (2). – С. 330–332.

Dubin K.N., Tipisova E.V. Role of hormones of the pituitary – thyroid system in providing adaptive capacity in women of the Far North // Proceedings of the Samara Scientific Center RAS. – 2012. – Vol. 14, N 5 (2). – P. 330–332.

19. Ефимова Л.П., Кудряшова В.Е. Показатели липидного обмена у аборигенов севера Сибири // Профилактика и клинич. медицина. – 2009. – № 1. – С. 66–69.

Efimova L.P., Kudryashova V.E. Indices of lipid metabolism in original residents of Northern Siberia // Preventive and Clinical Medicine. – 2009. – N 1. – P. 66–69.

20. Казначеев В.П. Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт. – Л.: Медицина, 1980. – 200 с.

Kaznacheev V.P. Mechanisms of human adaptation in conditions of high latitudes. – Leningrad: Medicine, 1980. – 200 p.

21. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В. и др. Изучение состояния процесса липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6, Ч. 2. – С. 31–33.

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Osipova E.V. et al. The study of the status of lipid peroxidation process in women of different ethnic groups with threatening miscarriage // Bull. ESSC SB RAMS. – 2010. – N 6 (2). – P. 31–33.

22. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В., Шенин В.А. и др. Про- и антиоксидантный статус у подростков-тофов и европеоидов // Известия Самарского НЦ РАН. – 2010. – Т. 12, № 1 (7). – С. 1687–1691.

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Dolgikh V.V., Shenin V.A. et al. Pro- and antioxidant status in Caucasian and Tofalar adolescents // Proceedings of the Samara Scientific Center RAS. – 2010. – Vol. 12, N 1 (7). – P. 1687–1691.

23. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В. и др. Характеристика процессов липопероксидации у женщин различных популяций с гиперпролактинемией и бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, № 5. – С. 55–61.

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Labygina A.V. et al. Characteristic of lipid peroxidation processes in women of different populations with hyperprolactinemia and infertility // Journal of Obstetrics and Gynecopathy. – 2011. – Vol. LX, N 5. – P. 55–61.

24. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. и др. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2011. – Т. 44, № 1. – С. 38–41.

Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I. et al. Features of oxidative stress in men of different ethnic groups with obesity and infertility // Health. Medical Ecology. Science. – 2011. – Vol. 44, N 1. – P. 38–41.

25. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В. и др. Показатели окислительного стресса при эндокринном бесплодии у женщин основных этнических групп Бурятии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (1). – С. 21–24.

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Labygina A.V. et al. Indices of oxidative stress at endocrine infertility in women of main ethnic groups of Buryatia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 3 (1). – P. 21–24.

26. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Сутурина Л.В. и др. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 3. – С. 46–51.

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Suturina L.V. et al. Features of antioxidant system state in healthy individuals of main ethnic groups of the Baikal Region // Nutrition Aspects. – 2012. – Vol. 81, N 3. – P. 46–51.

27. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В., Шолохов Л.Ф. и др. Особенности изменений показателей гипоталамо-тиреоидной системы и липидного обмена у подростков разных этнических групп // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 19–22.

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Dolgikh V.V., Sholokhov L.F. et al. Features of the changes in the parameters of the pituitary-thyroid system and lipid metabolism in adolescents from different ethnic groups // Clinical and Laboratory Diagnostics. – 2012. – N 2. – P. 19–22.

28. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В. и др. Проблемы этноса в медицинских исследованиях (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 153–159.

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Labygina A.V. et al. Problems of ethnicity in medical researches (review of literature) // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 153–159.

29. Колесникова Л.И., Байрова Т.А., Первушина О.А. Этногенетические маркеры антиоксидантной

системы (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 166–171.

Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A. Ethnogenetic markers of antioxidant system (review of literature) // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 166–171.

30. Колодяжная Т.А., Терещенко В.П., Манчук В.Т., Новицкая В.П. Возрастные особенности структурно-функционального состояния эритроцитарных мембран у детей коренного населения, проживающих на Таймыре // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 6. – С. 47–52.

Kolodyazhnaya T.A., Tereshchenko V.P., Manchuk V.T., Novitskaya V.P. Age features of structural and functional state of erythrocyte membranes in indigenous children living in Taimyr // Bull. ESSC SB RAMS. – 2005. – N 6. – P. 47–52.

31. Корчина Т.Я., Говорухина А.А., Сорокун И.В., Маракулина Т.В. и др. Обеспеченность витаминами А, Е, С и химическими элементами детей ханты, проживающих на севере Тюменской области // Вестник Тюменского государственного университета. – 2006. – № 5. – С. 144–150.

Korchina T.Ya., Govorukhina A.A., Sorokun I.V., Marakulina T.V. et al. Supply with vitamin A, E, C and chemical elements of Khanty children living in the north of the Tyumen region // Herald of Tyumen State University. – 2006. – N 5. – P. 144–150.

32. Кочан Т.И. Годовой мониторинг влияния условий Севера на метаболизм и функционирование сердечно-сосудистой системы человека // Успехи физиологических наук. – 2007. – Т. 38, № 1. – С. 55–65.

Kochan T.I. Annual monitoring of the effect of North conditions on metabolism and functioning of the cardiovascular system of a human // Advances of Physiological Science. – 2007. – Vol. 38, N 1. – P. 55–65.

33. Кривова Н.А., Чанчаева Е.А. Антиоксидантная активность плазмы крови у аборигенов низкогогорья и среднегорья Южного Алтая // Физиология человека. – 2011. – Т. 37, № 2. – С. 60–65.

Krivova N.A., Chanchaeva E.A. Antioxidant activity of blood plasma in native population of lowlands and midlands of Southern Altai // Human Physiology. – 2011. – Vol. 37, N 2. – P. 60–65.

34. Лабыгина А.В., Загарских Е.Ю., Сутурина Л.В., Курашова Н.А. Репродуктивное здоровье подростков основных этносов Восточной Сибири, проживающих в сельской местности // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 36–40.

Labygina A.V., Zagarskikh E.Yu., Suturina L.V., Kurashova N.A. Reproductive health of adolescents of major ethnic groups of Eastern Siberia living in the countryside // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 36–40.

35. Лабыгина А.В., Загарских Е.Ю., Даржаев З.Ю., Шипхинева Т.И. Заболевания щитовидной железы и репродуктивное здоровье женского населения основных этнических групп Восточной Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 41–45.

Labygina A.V., Zagarskikh E.Yu., Darzhaev Z.Yu., Shipkhineeva T.I. Thyroid diseases and reproductive health of female population of main ethnic groups

in Eastern Siberia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 41–45.

36. Лабыгина А.В., Загарских Е.Ю., Шолохов Л.Ф., Семедьяев А.А. Функциональное состояние щитовидной железы и репродуктивное здоровье мальчиков-подростков основных этносов Восточной Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 46–50.

Labygina A.V., Zagarskikh E.Yu., Sholokhov L.F., Semendyaev A.A. Functional state of thyroid gland and reproductive health of adolescent boys of major ethnic groups in Eastern Siberia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 46–50.

37. Лелькин М.К., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В., Пальчикова Н.А. и др. Нарушения тиреоидного статуса у работающих мужчин и женщин в зависимости от длительности проживания на Севере // Бюл. СО РАМН. – 2009. – № 5. – С. 9–15.

Leikin M.K., Selyatitskaya V.G., Lutov Yu.V., Palchikova N.A. et al. Disorders of thyroid status in working men and women, depending on the length of stay in the North // Bull. SB RAMS. – 2009. – N 5. – P. 9–15.

38. Людинина А.Ю., Потолицына Н.Н., Есева Т.В., Солонин Ю.Г. и др. Влияние образа жизни и характера питания на профиль жирных кислот плазмы крови уроженцев Европейского Севера // Известия Самарского НЦ РАН. – 2012. – Т. 14, № 5 (2). – С. 557–560.

Lyudinina A.Yu., Potolitsyna N.N., Eseva T.V., Solonin Yu.G. et al. Effect of lifestyle and nutrition on the fatty acids profile of blood plasma of natives of European North // Proceedings of Samara Scientific Center RAS. – 2012. – Vol. 14, N 5 (2). – P. 557–560.

39. Манчук В.Т. Этнические и экологические факторы в развитии патологии у коренного населения Севера и Сибири // Бюл. СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 93–98.

Manchuk V.T. Ethnic and environmental factors in the development of pathology in the indigenous population of the North and Siberia // Bull. SB RAMS. – 2012. – Vol. 32, N 1. – P. 93–98.

40. Манчук В.Т., Поливанова Т.В., Вшивков В.А., Гончарова М.В. Клинико-морфологические особенности гастрита у школьников Эвенкии в этнических популяциях // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2 (1). – С. 45–49.

Manchuk V.T., Polivanova T.V., Vshivkov V.A., Goncharova M.V. Clinical and morphological features of gastritis in schoolchildren of Evenkia in ethnic populations // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 2 (1). – P. 45–49.

41. Манчук В.Т., Семенова Н.Б., Музафарова А.Ф., Орлова Ю.Н. и др. Психопатологические основы суицидального поведения у подростков коренных народов Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 141–146.

Manchuk V.T., Semenova N.B., Muzafarova A.F., Orlova Yu.N. et al. Psychopathologic basics of suicidal behavior in adolescents of indigenous populations of Siberia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 141–146.

42. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. – Л., 1978. – 190 с.

Panin L.E. Energy aspects of adaptation. – Leningrad, 1978. – 190 p.

43. Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (Методологические аспекты адаптации) // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 6–11.

Panin L.E. Homeostasis and problems of circumpolar medicine (Methodological aspects of adaptation) // Bull. SB RAMS. – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 6–11.

44. Потолицына Н.Н., Бойко Е.Р., Опп П. Показатели липидного обмена и их взаимосвязь с обеспеченностью организма витамином D у жителей Севера // Физиология человека. – 2011. – Т. 37, № 2. – С. 66–70.

Potolitsyna N.N., Boyko E.R., Orr P. Indices of lipid metabolism and their relationship with supply of an organism with vitamin D in residents of the North // Human Physiology. – 2011. – Vol. 37, N 2. – P. 66–70.

45. Рябова Т.И., Попова Т.В., Сиротин Б.З. Особенности липидного спектра сыворотки крови у коренного и пришлого населения Приамурья // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 25–27.

Ryabova T.I., Popova T.V., Sirotnin B.Z. Features of lipid spectrum of blood serum in indigenous and migrant populations of Amur River region // Clinical and Laboratory Diagnostics. – 2012. – N 2. – P. 25–27.

46. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) // Бюл. сиб. медицины. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 93–100.

Sevostyanova E.V. Features of lipid and carbohydrate metabolism of human in the North (review of literature) // Bull. of Siberian Medicine. – 2013. – Vol. 12, N 1. – P. 93–100.

47. Селятицкая В.Г. Глюкокортикоидные гормоны: от процессов адаптации к экологическим факторам Севера до метаболических нарушений при диабете // Бюл. СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 13–20.

Selyatitskaya V.G. Glucocorticoid hormones: from the processes of adaptation to the environmental factors of North to metabolic disorders in diabetes // Bull. SB RAMS. – 2012. – Vol. 32, N 1. – P. 13–20.

48. Семенова Н.Б., Музафарова А.Ф., Орлова Ю.Н., Долгушина Е.Е. Распространенность эмоциональных расстройств и отклонений в поведении у детей и подростков Агинского Бурятского округа // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 69–73.

Semenova N.B., Muzafarova A.F., Orlova Yu.N., Dolgushina E.E. The prevalence of emotional disorders and behavioral disorders in children and adolescents Agin-Buryat Autonomous Area // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 69–73.

49. Семенюк А.В., Колесникова Л.И., Куликов В.Ю., Неделькина С.В. и др. Метод оценки активности ферментов метаболизма лекарственных соединений // Клиническая лабораторная диагностика. – 1982. – № 10. – С. 607–609.

Semenyuk A.V., Kolesnikova L.I., Kulikov V.Yu., Nedelkina S.V. et al. Method of evaluation of activity of enzymes of metabolism of medicinal compounds // Clinical and Laboratory Diagnostics. – 1982. – N 10. – P. 607–609.

50. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Варламова Н.Г., Есева Т.В. и др. Влияние широты проживания в условиях Севера на организм подростков // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 2. – С. 107–112.

Solonin Yu.G., Boyko E.R., Varlamova N.G., Eseva T.V. Effect of inhabitation latitude in the North on adolescents' organism // Human Physiology. – 2012. – Vol. 38, N 2. – P. 107–112.

51. Старцева О.Н., Белоусов В.В., Фролова О.В., Гильманов А.Ж. Особенности некоторых показателей липидного и белкового обмена у пришлого населения регионов Крайнего Севера // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 8. – С. 22–35.

Startseva O.N., Belousov V.V., Frolova O.V., Gilmanov A.Zh. Features of some indices of lipid and protein metabolism in migrant population in the regions of the Far North // Clinical and Laboratory Diagnostics. – 2007. – N 8. – P. 22–35.

52. Уварова Т.Е., Бурцева Т.Е., Софронова С.И., Ефремова С.Д. и др. Липидный профиль и особенности нарушений липидного обмена у коренных малочисленных народов Севера Якутии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 85–88.

Uvarova T.E., Burtseva T.E., Sofronova S.I., Efremova S.D. et al. Lipid profile and features of disorders of lipid metabolism in the indigenous population of Yakutia // Far East Medical Journal. – 2012. – N 3. – P. 85–88.

53. Хаснулин В.И. Введение в полярную медицину. – Новосибирск: СО РАМН, 1998. – 337 с.

Khasnulin V.I. Introduction to polar medicine. – Novosibirsk: SB RAMS, 1998. – 337 p.

54. Хаснулин В.И., Хаснулина А.В. Индивидуальные особенности метаболических характеристик и устойчивость к психоэмоциональному стрессу на Севере // Мир науки, культуры, образования. – 2012. – № 4. – С. 295–299.

Khasnulin V.I., Khasnulina A.V. Individual features of metabolic characteristics and resistance to

psychoemotional stress in the North // World of Science, Culture and Education. – 2012. – N 4. – P. 295–299.

55. Цуканов В.В., Ноздрачев К.Г., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П. и др. Механизм обратного транспорта холестерина и холелитиаз у северных народностей // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 2. – С. 33–35.

Tsukanov V.V., Nozdrachov K.G., Tonkikh Yu.L., Bronnikova E.P. et al. The mechanism of reverse cholesterol transport and cholelithiasis in northern populations // Clinical Medicine. – 2007. – Vol. 85, N 2. – P. 33–35.

56. Чанчаева Е.А. К вопросу об адекватности питания аборигенного населения Сибири // Экология человека. – 2010. – № 3. – С. 31–34.

Chanchaeva E.A. To the question of the adequacy of nutrition of indigenous population of Siberia // Human Ecology. – 2010. – N 3. – P. 31–34.

57. Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Долгих В.В., Рычкова Л.В. и др. Перестройка функциональной активности щитовидной железы и метаболизма тиреоидных гормонов у девочек-подростков различных этнических групп Восточной Сибири как важная составляющая долговременной адаптации к экстремальным климато-географическим условиям проживания // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 77–80.

Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Rychkova L.V. et al. Reorganization of functional activity of thyroid gland and metabolism of thyroid hormones in adolescent girls of different ethnic groups in Eastern Siberia as an important component of long-term adaptation to extreme climatic and geographical conditions of residence // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 4 (92). – P. 77–80.

Сведения об авторах

Даренская Марина Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: 8 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: mops_my@front.ru)

Information about the authors

Darenskaya Marina Alexandrovna – candidate of biological science, senior research officer of the laboratory of pathophysiology of reproduction of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (16, Timiryazev str., Irkutsk, 664003; tel./fax: +7 (3952) 20-76-36, +7 (3952) 20-73-67; e-mail: mops_my@front.ru)

Н.А. Курашова

ОЦЕНКА РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

В статье обобщены и проанализированы данные литературы, касающиеся значительного ухудшения основных показателей репродуктивной функции мальчиков-подростков и мужчин репродуктивного возраста. Резкое снижение фертильности и сексуальной активности у мужчин молодого и среднего возраста отмечается в последние десятилетия в индустриально развитых странах, в том числе и в России. Результаты исследования причин бесплодия среди обратившихся семейных пар с бесплодием свидетельствуют о том, что на долю «мужского фактора» приходится около половины случаев. Особую тревогу вызывают данные о прогрессирующей тенденции к ухудшению репродуктивного здоровья детей и подростков. Именно заболевания детского и подросткового периода развития обуславливают почти половину случаев мужской инфертильности. Причиной сложившейся ситуации является комплекс негативных факторов, влияющих на население, в числе которых рост числа стрессогенных социальных факторов, резкое ухудшение экологической обстановки, увеличение количества аномалий развития, неадекватное применение лекарственных средств, алкоголизм, курение, наркомания и многое другое. Сложившаяся ситуация признается критической, ее значимость побуждает к проведению комплексных исследований репродуктивного потенциала мужского населения России.

Ключевые слова: подростки, мужчины, репродуктивный потенциал, репродуктивное здоровье

ASSESSMENT OF REPRODUCTIVE POTENTIAL OF MEN

N.A. Kurashova

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

The article summarizes and analyzes literature data concerning significant degradation of basic indicators of reproductive function of teenage boys and of men of reproductive age. Sharp decrease of fertility and sexual activity of young and middle-aged men is registered in industrialized countries including Russia in recent decades. The results of researches of infertility causes among fertility-challenged couples shows that "male factor" accounts for about a half of the cases. Data about progressing tendency of degradation of children's and adolescents' reproductive health causes particular concern. The diseases of child and adolescent gestation period cause almost a half of the cases of male infertility. The reason of it is the complex of negative factors influencing the population, including growth of stress-producing social factors, sharp aggravation of the ecological situation, increase of quantity of impaired development cases, inadequate use of medicines, alcoholism, smoking, drug addiction and many other things. This situation is considered to be critical, its significance causes carrying out complex researches of reproductive potential of the man population of Russia.

Key words: adolescents, men, reproductive potential, reproductive health

Одной из важных и широко обсуждаемых проблем современного общества является охрана репродуктивного здоровья населения [4, 7, 8, 10]. Повышенное внимание к теме репродуктивного здоровья связано с ростом заболеваемости репродуктивной сферы, болезнями, передающимися половым путем, бесплодием, сложностью становления полового воспитания. Особое значение в этой ситуации приобретает параллельное прогрессивное ухудшение репродуктивного здоровья российского населения, выступающее в качестве отягощающего фактора [2, 25].

В настоящее время в стране существует созданная ранее более или менее развитая система мер профилактики и лечения нарушений репродуктивного здоровья, направленная на женскую часть населения, с соответствующей инфраструктурой и производственной базой. Если проблема репродуктивного здоровья детей и подростков женского пола находит своё практическое воплощение как в программных и распорядительных органах здравоохранения, так и на практике, то система аналогичных мер в отношении подрастающего поколения мужчин только начинает рассматриваться и воплощаться на практике. Это не только приводит к снижению репродуктивного потенциала популяции в целом, но и становится при-

чиной драм и трагедий для определённой группы мужчин. В настоящее время, по выборочным данным, 40–50 % случаев бесплодия в браке имеют своей причиной заболевания репродуктивного аппарата супруга. Число заболеваний, прямо или опосредованно влияющих на органы репродукции мужчин, непрерывно растёт [20, 28].

Наиболее проблемная ситуация сложилась сегодня с мальчиками и юношами-подростками. При условии, что примерно 58 % заболеваний детского и подросткового возраста могут представлять в будущем угрозу фертильности, система детской андрологии, в принципе, не представлена сегодня в лечебно-профилактических учреждениях государственной юрисдикции. Подростковый возраст – от начала пубертатного периода и до завершения – является определяющим в отношении становления репродуктивной функции. Именно заболевания детского и подросткового периода развития обуславливают почти половину случаев мужской инфертильности. По данным ВОЗ (1992), показатели нормального сперматогенеза за 20 лет упали более чем вдвое, а по отдельным лабораторным тестам – втрое [27]. В нозологическом спектре появилась категория инфекционных заболеваний, ранее не характерных для детского и подросткового

возраста (секстрансмиссивные инфекции). Такие нозологические единицы требуют специализированного наблюдения у врача – детского и подросткового андролога [23].

Подростковый период является одним из наиболее критических периодов в жизни человека по целому ряду причин. Во-первых, общеизвестно, что формирование и манифестация хронической патологии нередко происходит именно в подростковом возрасте [3, 5, 9]. В то же время у подростков не сформированы психологические установки на сознательное отношение к своему здоровью и чрезвычайно низка медицинская активность. Во-вторых, достаточно часто у подростков, особенно имеющих акцентуации характера и психопатии, формируются различные формы девиантного поведения [6, 12]. И, наконец, пубертатный период характеризуется «взрывом» сексуальной активности, обусловленной не только биологическими, но и социокультурными факторами. В этот период формируется половое сознание, поло-ролевое поведение и психосексуальная ориентация. В последние десятилетия в большинстве развитых стран мира наблюдается процесс акселерации. Следствием укорочения периода психического и физического развития нередко становится раннее начало половой жизни, которое в свою очередь порождает целый ряд трудноразрешимых социально-экономических, медицинских и этических проблем. Среди важнейших медицинских проблем прежде всего необходимо указать промискуитет, распространение венерических заболеваний и различного рода скрытых инфекций у детей и подростков. Причем нередко имеет место не только сочетание этих проблем, но и сочетание их с серьезной хронической, ранее не диагностированной соматической патологией. Также следует отметить, что ранняя половая жизнь и промискуитет не только являются формами асоциального поведения подростка, но и становятся следствием серьезных гормональных и нервно-психических расстройств [30]. Несомненно, что решение всех медико-социальных и психологических проблем возможно только при наличии комплексного подхода, обеспечивающего максимальную преемственность в работе врачей различных специальностей, оказывающих лечебно-профилактическую помощь детям и подросткам с нарушениями репродуктивной функции, сексуального поведения, с воспалительными заболеваниями, а также с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями половых органов [21, 22, 26].

В прогнозе репродуктивной функции мужчины подростковый возраст заслуживает особого внимания в связи с тем, что примерно 42–46 % патологических состояний, формирующих копулятивную и репродуктивную несостоятельность мужчины, имеют свои корни в различных периодах детства, отрочества, юности. Исследования последних лет показывают, что в этом периоде возникает до 64 % заболеваний, представляющих непосредственную или опосредованную угрозу репродуктивной функции мужского организма. За последние 20 лет отмечен рост патологии органов репродуктивной системы у мальчиков, юношей, мужчин: наличие репродуктив-

ного риска у каждого пятого юноши, признаков синдрома «неправильного пубертата» у 20 % подростков, расширение нозологических форм репродуктивного риска. По мнению большинства ученых, репродуктивный потенциал характеризуется соответствующим уровнем соматического и психического состояния здоровья человека, который позволяет ему при достижении социальной зрелости воспроизводить здоровое потомство. Решение указанной задачи напрямую зависит от состояния здоровья подростковой популяции, являющейся основой благополучия общества в будущем [4, 8].

Репродуктивная функция подростков является одной из наиболее чувствительных систем организма, тонко реагирующей на различные внешние воздействия [1]. Раннее выявление и эффективное лечение любой патологии затрудняется еще и тем, что у мальчиков жалобы в большинстве случаев отсутствуют. Клинические проявления заболевания репродуктивного аппарата мальчиков возникают сравнительно поздно, когда их лечение затруднено, а подчас вообще невозможно. Многочисленные исследования показали, что возникающие проблемы андрологического характера у взрослых мужчин и их решение представляют собой сложную, а иногда и невыполнимую (в силу запущенности и необратимых изменений) задачу из-за несвоевременности диагностики или неадекватных лечебных мероприятий в детском возрасте [15]. Пациенты обращаются к специалисту уже в выраженной стадии расстройств репродуктивной функции, которая в значительно меньшей мере подвержена реабилитации, нежели тот же патологический процесс у ребенка или подростка. С одной стороны, способность детского организма к репарации повреждений несоизмеримо выше, чем у взрослого, так как процессы формирования функции и морфогенеза еще не завершены. С другой стороны, вмешательство врача в патологический процесс, возникающий на фоне незавершенной структурно-функциональной организации, значительно более ответственно, так как предполагает прогнозирование развития не только самого патологического процесса, но и последовательности стадий, отличающих взрослого человека от морфо-функционально незрелого ребенка и подростка. Половое развитие подростков – результат сложных взаимодействий и реактивации гипоталамических и гипофизарных отделов репродуктивной системы в подростковом возрасте с последующим становлением функциональной активности тестикул и увеличением секреции половых стероидов [22]. Пубертатный период – одна из стадий процесса, начинающегося с половой дифференцировки и формирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы плода и завершающегося половой зрелостью.

Многие факторы могут оказывать влияние на процессы роста и развития. Генетические и средовые – наиболее важные из них. Распознать роль генетических факторов очень сложно, гораздо легче выявить средовые влияния, среди них – плохое питание, дефицит витаминов, двигательные и эмоциональные нагрузки, острые и хронические заболевания, климат и место проживания – все они могут как положитель-

но, так и отрицательно сказываться на росте и развитии организма [14]. Конституциональная задержка роста и пубертата (полового созревания) является наиболее частой формой нарушения созревания у мальчиков, на ее долю приходится приблизительно 60–80 % всех форм задержанного пубертата. Среди причин, приводящих к нарушению полового развития мальчиков и нарушений репродуктивного здоровья в более старшем возрасте, все чаще называют аденомы гипофиза – доброкачественные опухоли, исходящие из клеток передней доли гипофиза (аденогипофиза) и локализирующиеся в полости турецкого седла клиновидной кости основания черепа. От 22 до 30 % всех внутричерепных опухолей представляют собой аденомы. Прولاктиномы, кортикотропиномы, гонадотропиномы и тиреотропиномы относятся к группе гормонально-активных аденом, т.е. продуцирующих тропные гормоны гипофиза и клинически проявляются симптоматикой, связанной с повышенной продукцией того или иного гормона. Следует подчеркнуть, что клинические, радиоиммунологические, иммуно-гистохимические и электронно-микроскопические характеристики аденом гипофиза не всегда совпадают. Примерно 58 % заболеваний детского и подросткового возраста могут представлять в будущем угрозу infertility (бесплодия). Известно, что подростки, проживающие в промышленных центрах Восточной Сибири и имеющие патологию эндокринной и репродуктивной систем, находятся в состоянии выраженного окислительного стресса за счет повышенного содержания продуктов перекисного окисления липидов и несбалансированности ферментативных и неферментативных звеньев антиоксидантной защиты [11, 13, 24]. У них также отмечаются нарушения в состоянии липидного обмена, о чем свидетельствует повышение содержания атерогенных липопротеидов и снижение антиатерогенных липопротеидов в сыворотке крови [10, 11, 13, 15].

Репродуктивные проблемы в браке являются важной составляющей демографических процессов, поэтому попытки их разрешения имеют не только медицинскую, но и социальную значимость [18, 19]. Число заболеваний, прямо или опосредованно влияющих на органы репродукции у мужчин, неуклонно растет. Генетически детерминированные пороки развития половой системы и нарушения гаметогенеза, существенно ограничивающие либо делающие невозможным участие мужчины в процессе зачатия, также демонстрируют существенный количественный рост [17]. Причинами мужского бесплодия могут быть врожденные и приобретенные аномалии органов мочеполовой системы, инфекции мочевых и половых путей, повышение температуры в мошонке (варикоцеле), эндокринные нарушения, генетические аномалии и иммунологические факторы [16]. Основной определяющей возможностью зачатия ребенка для мужчины служит способность образования полноценных половых клеток – сперматозоидов, а главным условием фертильности спермы является достаточное количество нормальных в структурном отношении сперматозоидов, имеющих поступательную подвижность. Концентрация морфологически

нормальных сперматозоидов с быстрой поступательной подвижностью является характеристикой функциональной спермы [28].

Известно, что в 40–60 % случаев имеется единственная аномалия – патологическая спермограмма, а при объективном и лабораторном исследовании других аномалий не определяется. «Необъяснимые» формы мужского бесплодия могут быть вызваны такими факторами, как хронический стресс, эндокринные нарушения вследствие загрязнения окружающей среды, генетические аномалии. В публикациях последних лет встречаются данные о влиянии дефицита микроэлементов или неблагоприятных экологических условий, негативного эмоционального фона на состояние репродуктивного здоровья мужчин. Также выявлено, что нарушение формирования репродуктивного здоровья ассоциировано с задержкой физического и полового развития [29]. Некоторые авторы утверждают, что метаболический синдром, который, по разным данным, диагностируется у 10–40 % мужского населения, увеличивает риск возникновения нарушений репродуктивной системы. Ряд исследователей придают большое значение хроническому простатиту как фактору риска развития мужских репродуктивных проблем [31].

Исходя из того, что мальчик – потенциальный отец, необходимо с раннего детства уделять больше внимания его воспитанию в духе здорового образа жизни, включая половое воспитание. Оценка реального состояния репродуктивного здоровья мужского населения и прогноз его изменений в будущем не только представляет важную научную проблему, но и имеет существенное значение для мониторинга репродуктивного здоровья населения, а также для создания новых медицинских программ его сохранения и улучшения. Необходимо продолжать исследования наиболее значимых социально-экономических и медико-биологических факторов, определяющих репродуктивное здоровье мужского населения, для определения приоритетности диагностических мероприятий при бесплодном браке с учетом структуры и основных механизмов репродуктивных нарушений, а также для оценки эффективности и безопасности современных методов планирования семьи.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Бишарова Г.И., Колесникова Л.И., Малышев В.В. Корреляция между параметрами свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной системы у детей Севера // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126, № 9. – С. 342–344.
2. Bisharova G.I., Kolesnikova L.I. Malyshev V.V. Correlation between the parameters of free radical oxidation of lipids and antioxidant system in children of the North // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1998. – Vol. 126, N 9. – P. 342–344. (in Russian)
3. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П., Прокофьев С.А. и др. Этнические особенности сахарного диабета у народов Прибайкалья // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 16–20.

Dedov I.I., Kolesnikova L.I., Bardymova T.P., Prokofiev S.A. et al. Ethnic features of diabetes mellitus among the peoples of the Baikal region // Bull. ESSC SB RAMS. – 2008. – № 1. – P. 16–20. (in Russian)

3. Дзятковская Е.Н., Колесникова Л.И., Долгих В.В. Информационное пространство и здоровье школьников. – Новосибирск: Наука, 2002. – 132 с.

Dzyatkovskaya E.N., Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V. Information space and health of schoolchildren. – Novosibirsk: Nauka, 2002. – 132 p. (in Russian)

4. Колесников С.И., Гавалов С.М., Радионченко А.А., Козлов В.К. и др. Особенности репродуктивного здоровья и онтогенеза населения Сибири и Дальнего Востока // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 1996. – № 2. – С. 75–84.

Kolesnikov S.I., Gavalov S.M., Radionchenko A.A., Kozlov V.K. et al. Features of reproductive health and ontogenesis of population of Siberia and Far East // Bull. ESSC SB RAMS. – 1996. – N 2. – P. 75–84. (in Russian)

5. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Шолохов Л.Ф. Возрастные особенности содержания некоторых тропных гормонов гипофиза у больных гипоталамическим синдромом // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2001. – № 1, Т. 2. – С. 114–117.

Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Sholokhov L.F. Age features of the content of some tropic pituitary hormones in patients with hypothalamic syndrome // Bull. ESSC SB RAMS. – 2001. – Vol. 2, N 1. – P. 114–117. (in Russian)

6. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Дзятковская Е.Н., Поляков В.М. Особенности психосоматического статуса у детей дошкольного и школьного возраста // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 3. – С. 17–23.

Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Dzyatkovskaya E.N., Polyakov V.M. Features of psychosomatic status of children in preschool and school-age // Bull. ESSC SB RAMS. – 2003. – N 3. – P. 17–23. (in Russian)

7. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Осипова Е.В. и др. Состояние репродуктивного здоровья, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у подростков, проживающих в крупном промышленном центре Ангарск // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5. – С. 42–47.

Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Labygina A.V., Osipova E.V. et al. Status of reproductive health, lipid peroxidation and antioxidant system in adolescents living in a large industrial center Angarsk // Bull. ESSC SB RAMS. – 2005. – N 5. – P. 42–47. (in Russian)

8. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Лещенко О.Я. и др. Нарушения репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 2. – С. 41–43.

Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Labygina A.V., Leshchenko O.Ya. et al. Disorders of reproductive health and reproductive potential in modern conditions of Eastern Siberia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2007. – N 2. – S. 41–43. (in Russian)

9. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Астахова Т.А., Шенин В.А. и др. Оценка нарушения здоровья и микроаномалий развития здоровья детей // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 26–29.

Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Astakhova T.A., Shenin V.A. et al. Evaluation of health disorders and impaired development of children's health // Bull. ESSC SB RAMS. – 2008. – N 1. – P. 26–29. (in Russian)

10. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Рычкова Л.В., Ефимова Н.В. и др. Особенности формирования здоровья детей, проживающих в промышленных центрах // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 72–76.

Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Rychkova L.V., Efimova N.V. et al. Features of formation of health of children living in the industrial centers // Bull. ESSC SB RAMS. – 2008. – N 4. – P. 72–76. (in Russian)

11. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Загарских Е.Ю., Долгих В.В. и др. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков Иркутска // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – Т. 28, № 5. – С. 63–67.

Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Zagarskikh E.J., Dolgikh V.V. et al. Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in adolescent boys of Irkutsk // Reproductive Health of Children and Adolescents. – 2009. – Vol. 28, N 5. – P. 63–67. (in Russian)

12. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В. и др. Психофизиологические взаимоотношения при артериальной гипертензии в онтогенезе // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 5. – С. 79–85.

Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V. et al. Psychophysiological relationships at hypertension in ontogeny // Bull. ESSC SB RAMS. – 2009. – N 5. – P. 79–85. (in Russian)

13. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Загарских Е.Ю., Долгих В.В. и др. Особенности процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у подростков, проживающих в городе Ангарске // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Т. 11, № 1 (5). – С. 877–879.

Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Zagarskikh E.J., Dolgikh V.V. et al. Features of lipid peroxidation – antioxidant protection in adolescents living in Angarsk // Proceedings of Samara Scientific Center Russian Academy of Science. – 2009. – Vol. 11, N 1 (5). – P. 877–879. (in Russian)

14. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Баирова Т.А., Бимбаев А.Б. Ген эндотелиальной синтазы окиси азота и эссенциальная артериальная гипертензия у подростков разных этнических групп, проживающих на территории Республики Бурятия // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 6. – С. 109–115.

Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Bairova T.A., Bimbaev A.B. Gene of endothelial nitric oxide synthase and essential hypertension in adolescents of different ethnic groups living on the territory of the Republic of Buryatia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2009. – N 6. – P. 109–115. (in Russian)

15. Колесникова Л.И., Загарских Е.Ю., Колесников С.И., Долгих В.В. Медико-социальные аспекты формирования нарушений репродуктивного потенциала у мальчиков подросткового возраста, проживающих в промышленных центрах. – Новосибирск: Наука, 2010. – 96 с.

Kolesnikova L.I., Zagarskikh E.Yu., Kolesnikov S.I., Dolgikh V.V. Medical and social aspects of the formation of reproductive potential disorders in adolescent boys living in the industrial centers. – Novosibirsk: Nauka, 2010. – 96 p. (in Russian)

16. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Курашова Н.А., Натяганова Л.В. и др. Оценка процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией с помощью коэффициента окислительного стресса // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1, Ч. 1. – С. 74.

Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Kurashova N.A., Natyaganova L.V. et al. Estimation of lipid peroxidation processes and antioxidant protection in men with chronic monotrithomonal infection using oxidative stress coefficient // Bull. ESSC SB RAMS. – 2011. – N 1, Part 1. – P. 74. (in Russian)

17. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В. и др. Метаболические аспекты нарушения репродуктивного здоровья у мужчин // Матер. VII Рос. конгр. с междунар. участ. «Мужское здоровье». – 2011. – С. 277–279.

Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Grebenkina L.A., Labygina A.V. et al. Metabolic aspects of disorders of reproductive health in men // Proceedings of the VII Russian Congress with international participation "Men's Health". – 2011. – P. 277–279. (in Russian)

18. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. и др. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – Владивосток, 2011. – Т. 44, № 1. – С. 38–41.

Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Grebenkina L.A., Long M.I. et al. Features of oxidative stress in men of different ethnic groups with obesity and infertility // Health. Medical Ecology. Science. – Vladivostok, 2011. – Vol. 44, N 1. – P. 38–41. (in Russian)

19. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. и др. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у практически здоровых мужчин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 3. – С. 134–137.

Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Grebenkina L.A., Long M.I. et al. Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in apparently healthy men // Herald of the Russian Military Medical Academy. – 2012. – N 3. – P. 134–137. (in Russian)

20. Курашова Н.А. Окислительный стресс и качество спермы при различных репродуктивных нарушениях у мужчин с учетом региональных особенностей (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 172–176.

Kurashova N.A. Oxidative stress and sperm quality at various reproductive disorders of men with account of regional peculiarities (review of literature) // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – № 4 (92). – P. 172–176. (in Russian)

21. Лабыгина А.В., Загарских Е.Ю., Сутурина Л.В., Курашова Н.А. Репродуктивное здоровье подростков основных этносов Восточной Сибири, проживающих в

сельской местности // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 36–40.

Labygina A.V., Zagarskikh E.Yu., Sutura L.V., Kurashova N.A. Reproductive health of adolescent of main ethnic groups of Eastern Siberia living in the countryside // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – № 4 (92). – P. 36–40. (in Russian)

22. Лабыгина А.В., Загарских Е.Ю., Шолохов Л.Ф., Семендяев А.А. Функциональное состояние щитовидной железы и репродуктивное здоровье мальчиков-подростков основных этносов Восточной Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 46–50

Labygina A.V., Zagarskikh E.Yu., Sholokhov L.F., Semendyaev A.A. Functional state of thyroid gland and reproductive health of adolescent boys of main ethnic groups of Eastern Siberia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – № 4 (92). – P. 46–50. (in Russian)

23. Мирский В.Е., Михайличенко В.В., Заезжалкин В.В. Детская и подростковая андрология: учеб. пособие / Под ред. Г.А. Герасимова. – СПб. – М.: Питер, 2003. – 220 с.

Mirskiy V.E., Mikhaylichenko V.V., Zaezzhalkin V.V. Child and adolescent andrology: Workbook / Ed. by G.A. Gerasimov. – St. Petersburg. – Moscow: Piter, 2003. – 220 p. (in Russian)

24. Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Долгих В.В., Осипова Е.В. и др. Использование комплексной оценки перекисного окисления липидов при изучении компенсаторно-адаптационных механизмов организма детей с тенденцией к повышению артериального давления // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 1. – С. 18–21.

Rychkova L.V., Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Osipova E.V. et al. Use of integrated assessment of lipid peroxidation in the study of compensatory and adaptive mechanisms of children's organism with a tendency to increase of blood pressure // Bull. ESSC SB RAMS. – 2004. – N 1. – P. 18–21. (in Russian)

25. Семенюк А.В., Колесникова Л.И., Куликов В.Ю., Неделькина С.В. и др. Метод оценки активности ферментов метаболизма лекарственных соединений // Клиническая лабораторная диагностика. – 1982. – № 10. – С. 607–609.

Semenyuk A.V., Kolesnikova L.I., Kulikov V.Yu., Nedelkina S.V. et al. Method of evaluation of the activity of enzymes of drug compounds metabolism // Clinical Laboratory Diagnostics. – 1982. – N 10. – P. 607–609. (in Russian)

26. Сурмач М.Ю. Репродуктивное здоровье и репродуктивный потенциал: методология исследования и оценки // Медицинские новости. – 2007. – № 3. – С. 40–45.

Surmach M.Yu. Reproductive health and reproductive potential: methodology of research and evaluation // Medical News. – 2007. – N 3. – P. 40–45. (in Russian)

27. Хышиктеев Б.С., Кошмелев А.А. Особенности изменений фосфолипидного состава семенной жидкости у мужчин с нарушением фертильности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 7. – С. 27–30.

Khyshiktuev B.S., Koshmelev A.A. Characteristics of changes in phospholipid composition of seminal fluid in men with impaired fertility // Clinical Laboratory Diagnostics. – 2010. – N 7. – P. 27–30. (in Russian)

28. Шантанова Л.Н., Осадчук Л.В., Дашиев Б.Г., Клещев М.А. и др. Оценка репродуктивного здоровья у молодых мужчин Республики Бурятия // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 6 (88). – С. 44–46.

Shantanova L.N., Osadchuk L.V., Dashiev B.G., Kleshchev M.A. et al. Evaluation of reproductive health of young men of Buryat Republic // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 6 (88). – P. 44–46. (in Russian)

29. Cavallini G. Male idiopathic oligoasthenoteratozoospermia // Asian. J Androl. – 2006. – N 8. – P. 143–157.

30. Ochsendorf F.R. Sexually transmitted infections: impact on male fertility // Andrologia. – 2008. – Vol. 40, N 2. – P. 72–75.

31. Pellati D., Mylonakis I., Bertoloni G. et al. Genital tract infections and infertility // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – Vol. 140, N 1. – P. 3–11.

Сведения об авторах

Курашова Надежда Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: 8 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: nakurashova@yandex.ru)

Information about the authors

Kurashova Nadezhda Aleksandrovna – candidate of biological science, scientific research officer of the laboratory of pathophysiology of reproduction of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003; tel./fax: +7 (3952) 20-76-36, +7 (3952) 20-73-67; e-mail: nakurashova@yandex.ru)

А.Ю. Марьян

РОЛЬ КРАТКОСРОЧНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ПРОФИЛАКТИКЕ ФЕТАЛЬНОГО АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА И ФЕТАЛЬНОГО АЛКОГОЛЬНОГО СПЕКТРА НАРУШЕНИЙ

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Иркутск)
ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

В обзоре научной литературы описаны современные представления о проблеме тератогенного влияния алкоголя на плод и исход беременности. Уделено внимание вопросам распространенности, роли краткосрочного вмешательства в профилактике фетального алкогольного синдрома (ФАС) и фетального алкогольного спектра нарушений (ФАСН). 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. При обзоре отечественной и зарубежной литературы, выявлено, что в России существует недостаток информации о нарушениях, возникающих у ребёнка в связи с употреблением матерью алкоголя в пренатальный период. Проблема ФАС и ФАСН мало изучена, в том числе и в Иркутской области. Установлено, что нет данных о частоте возникновения и распространенности ФАС и ФАСН. Вопросы профилактики мало освещены и не во всех регионах применяются в практической деятельности врачей. Поэтому изучение данной проблемы будет иметь важное теоретическое и практическое значение.

Ключевые слова: беременность, плод, алкоголь, фетальный алкогольный синдром, профилактика

ROLE OF SHORT-TERM INTERVENTION IN THE PREVENTION OF FETAL ALCOHOL SYNDROME AND FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDERS

A.Yu. Maryanyan

*Irkutsk State Medical University, Irkutsk
Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk*

The review of scientific literature describes modern understanding of the problem of teratogenic effect of alcohol on the fetus and pregnancy outcome. The attention is paid to the problems of incidence, the role of short-term intervention in the prevention of fetal alcohol syndrome (FAS) and fetal alcohol spectrum disorders (FASD). 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's noted that alcohol consumption in women can lead to adverse pregnancy outcomes. In a review of domestic and foreign literature it was revealed that in Russia there is a lack of information on violations arising in connection with the use of alcohol by child's mother during the prenatal period. FAS and FASD problem are little studied, including Irkutsk region. It was established that there was no data on the prevalence and incidence of FAS and FASD. Prevention issues are covered a bit and are used in physicians' practice not in all regions. Therefore, the study of this problem will be of great theoretical and practical significance.

Key words: pregnancy, fetus, alcohol, fetal alcohol syndrome, prophylaxis

Употребление алкоголя в России является одним из высоких в мире (15,8 литров в год на душу населения, включая новорожденных – за 2011 г.) и существенно превышает абсолютный уровень потребления алкоголя, что представляет серьезный риск для здоровья как для отдельного человека, так и для популяции в целом [4, 11, 28]. Уровень употребления алкоголя женщинами репродуктивного возраста в России также является высоким [4]. Так, результаты исследования, выполненного Т.Н. Балашовой с соавт. [3, 5, 21], показали, что большинство небеременных женщин (86 % в Санкт-Петербурге и 93 % в Нижнем Новгороде и области) употребляют алкоголь. 20 % беременных женщин также сообщили об употреблении ими алкоголя во время беременности. Многие женщины продолжают употреблять алкоголь в первом триместре, не зная о своей беременности. Этот период особенно уязвим для развивающихся систем и органов эмбриона [4].

Одним из наиболее серьезных возможных последствий употребления алкоголя во время беременности

является фетальный алкогольный синдром (ФАС) – расстройство, возникающее вследствие употребления алкоголя матерью в пренатальный период и представляющее собой сочетание невралных, экстраневралных аномалий, проявляющихся антенатальным и постнатальным поражением нервной системы, нарушением роста тела и встречающихся у младенцев, родившихся от женщин, употреблявших 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 являются главной причиной нарушений умственного развития, которые можно предотвратить в 100 % случаев [4, 11, 24, 25].

Отдельные проявления или менее выраженные нарушения (не соответствующие всем критериям ФАС), возникающие вследствие внутриутробного воздействия алкоголя, называются фетальным алкогольным спектром нарушений (ФАСН). Необходимо отметить, что это не клинический диагноз, а общий термин, описывающий диапазон нарушений у ребен-

ка вследствие пренатального воздействия алкоголя [1, 2, 3, 4, 6, 11].

Распространенности ФАС в среднем составляет 1–1,5 случая на 1000 живых новорожденных, однако этот показатель широко варьирует в различных регионах [4]. В некоторых западных странах и США обследование детей в школах выявило распространенность от 2 до 7 случаев на 1000 детей с ФАС. Следует отметить, что ФАСН встречаются гораздо чаще: 10 на 1000 живорожденных. В странах с большим потреблением алкоголя и ограниченными знаниями о влиянии алкоголя на плод процент детей с ФАС может быть существенно выше. Так, при исследовании детей в школах Италии ФАС был выявлен в 3,7–7,4 случаях на 1000 детей, ФАСН – в 23–41 случае на 1000 детей. Наиболее высокая распространенность ФАС в настоящее время была выявлена при исследовании детей в школах Южной Африки (на территориях винодельческих провинций) – от 40,5 до 46,4 на 1000 детей 5–9 лет; самая низкая – в Японии (менее 0,1 на 1000) [1, 2, 3, 4, 14].

Эпидемиология ФАС и ФАСН в России не изучена. Имеются лишь отдельные сообщения о распространенности ФАС на локальном уровне. Так, обследование педиатрами 2352 детей в специальных детских домах для детей с психоневрологическими нарушениями г. Москвы (83 % от числа детей, находящихся в этих учреждениях) выявило 186 (7,9 %) детей с ФАС [4, 8, 11]. В специализированном неонатологическом стационаре в 2005 г. доля грудных детей с ФАС составила 3,5 %. Исследование, проведенное в домах ребенка г. Мурманска, показало, что 13 % детей имели ФАС и 45 % – ФАСН [4, 8, 11, 15]. Исследования новорожденных обсервационного отделения одного из родильных домов России в 2005 г. показали, что на 1000 живорожденных доля ФАС составила 3,62. Изучение динамики заболеваемости в домах ребенка г. Санкт-Петербурга выявило ФАС в 2000 г. в 9,3 %, в 2001 г. – в 8,7 %, в 2002 г. – в 9,0 %, в 2003 г. – в 7,0 %, в 2004 г. – в 7,3 % случаев. По данным А.Б. Пальчика [15], инвалидизация у детей в 35–40 % случаев обусловлена перинатальными поражениями нервной системы, в том числе и вследствие употребления матерью алкоголя во время беременности. В семьях, где есть один ребенок с ФАС, у последующих детей заболевание встречается в 771 случае на 1000 живорожденных (с вероятностью 0,7). Если мать страдает алкоголизмом и продолжает употреблять алкоголь во время беременности, то вероятность рождения ребенка с ФАС у нее составляет примерно 25–45 % [4, 15].

В настоящее время в мире накоплен значительный опыт проведения успешных и эффективных программ профилактики факторов риска, влияющих на здоровье современного человека [4, 5, 7, 26]. Но отмечено, что врачи, как правило, не затрагивают в беседе с пациентками вопрос употребления алкоголя. Однако многие специалисты встречаются в своей практике со значительным числом беременных женщин, женщин репродуктивного возраста, которые могут входить в группу риска по рождению детей с ФАС и ФАСН. В их работе значительное место занимают также вопросы ведения беременности,

здоровья женщины и ее ребенка [5, 8, 9]. В работе с алкогольной проблемой врач должен понимать свою ответственность за здоровье пациента, иметь представления о влиянии алкоголя на плод, а также иметь навык и уверенность в возможностях своего влияния на пациента [18].

Основой предотвращения фетального алкогольного синдрома является скрининг всех женщин детородного возраста, направленный на выявление риска воздействия алкоголя на плод [2, 10]. Скрининг позволяет выявить тех, кто находится в группе риска, а затем использовать соответствующие методы консультирования для уменьшения или прекращения употребления алкоголя до зачатия [4].

В скрининге нуждаются женщины детородного возраста. Особое внимание следует обратить на следующие группы: беременные женщины; женщины, планирующие беременность; женщины репродуктивного возраста, не использующие контрацептивы; пьющие женщины; подростки и женщины студенческого возраста; кормящие матери [4, 5, 7].

Скрининг женщин, направленный на выявление алкогольных проблем, может быть включен в обычную работу врача или среднего медицинского персонала. Следует отметить, что поскольку употребление алкоголя на уровне риска широко распространено среди женщин, то скрининг и краткосрочное вмешательство для снижения риска воздействия алкоголя на плод должны включаться в работу всех медиков, а также других специалистов, работающих с женщинами репродуктивного возраста [4, 5, 7].

На сегодняшний день существует несколько коротких опросников, которые можно использовать для скрининга. Скрининговое исследование не направлено на постановку диагноза (алкоголизм), а предназначено для выявления необходимости обсуждения с женщиной степени риска употребления алкоголя в период беременности. В основном в работе с беременными женщинами используются такие скрининговые инструменты, как опросники ТООС (англ. T-ACE) и ТОПАС (TWEAK), а также опросник АУДИТ (AUDIT) [4, 5, 7, 23].

По данным исследований, вопрос «Как часто Вы употребляете 4 и более доз алкоголя за один раз?» оказался не менее чувствительным скринингом употребления алкоголя на уровне риска для здоровья женщины, чем расширенный опрос или методики скрининга. Положительный ответ на этот вопрос (любая частота такого употребления) указывает на риск для здоровья женщины, а в случае наступления беременности – на высокий риск воздействия алкоголя на плод. При негативном ответе на этот вопрос, если имеются сомнения, можно задать дополнительные вопросы или применить одну из методик скрининга. Для женщин, находящихся в группе риска, целесообразно использовать краткосрочные вмешательства. Женщинам, зависимым от алкоголя, следует рекомендовать специализированное лечение [4, 5, 7, 17].

Следует отметить, что в здравоохранении введено понятие универсальной меры алкоголя – одна доза. Стандартная доза – это любой напиток, который содержит около 14 г чистого алкоголя. Одна доза

определена примерно как 45 мл водки (1 рюмка), или 150 мл сухого вина (12°), или 100 мл крепленого вина (18°), или 250 мл джина с тоником (7°), или 350 мл пива (5°). Приблизительно так различаются разные виды алкогольных напитков по содержанию в них алкоголя [1, 2, 3, 4, 5, 7, 11, 23].

Исследования, проведенные в ряде стран, выявили, что краткое вмешательство уменьшает употребление алкоголя пациентками и существенно снижает риск ФАС и ФАСН. Это является эффективным инструментом в работе с проблемой употребления алкоголя, в том числе и во время беременности [2, 3].

Проводя краткосрочное вмешательство по поводу употребления алкоголя женщиной, акушер-гинеколог может предотвратить необратимые врожденные нарушения и инвалидность ребенка [2, 4, 5, 7].

Показательно, что 75 % женщин, прекративших употреблять алкоголь после того, как узнали о беременности, сообщили, что на их решение повлиял врач-гинеколог [2, 4].

В нескольких странах, включая Россию, было показано, что даже 5-минутное вмешательство (совет врача) по поводу употребления алкоголя оказалось не менее эффективным, чем длительная, 20-минутная беседа [4, 5, 7, 19, 20].

Такое вмешательство ограничено временными рамками и направлено, прежде всего, на снижение употребления алкоголя женщинами, не испытывающими зависимость от алкоголя [2, 3]. Краткосрочное вмешательство обычно ограничивается 1–4 встречами и проводится в лечебном учреждении, не специализирующемся на проблемах алкоголизма [2, 3].

Эффективные вмешательства, направленные на уменьшение употребления алкоголя, содержат не менее 2–3 компонентов: оценка риска и предоставление пациенту обратной связи об этом риске, совет, постановка цели. Также в исследованиях было показано, что проследивание (назначение последующих посещений) улучшало результативность вмешательства [2, 3, 4].

Стандартизированное краткосрочное вмешательство включает в себя шесть ключевых компонентов [2, 3, 4]:

- оценка риска и получение обратной связи от женщины по поводу этой информации;
- представления женщины об ответственности за изменения;
- совет изменить образ жизни;
- выбор способов для сокращения или прекращения употребления алкоголя;
- внимательный стиль проведения консультации;
- самодостаточность или оптимизм по вопросу сокращения или прекращения потребления алкоголя.

Вмешательства, направленные на профилактику ФАС и ФАСН, фокусируются на двух направлениях – употребление алкоголя и планирование беременности. Цели вмешательства: 1) если женщина беременна или планирует беременность, цель вмешательства – полный отказ от употребления алкоголя; 2) если женщина нерегулярно использует контрацепцию (может забеременеть), цель вмешательства зависит от выбора женщины: предупреждение

беременности и/или отказ от употребления алкоголя [1, 2, 3, 4, 22].

По мнению Schneider (1997), не существует известного безопасного уровня употребления алкоголя во время беременности. Несмотря на то, что неблагоприятные исходы от малых доз употребления алкоголя во время беременности остаются чем-то сомнительным, исследования на животных позволяют предположить, что 1–2 дозы в день могут оказать на развивающийся плод неблагоприятные воздействия [4].

Исследования показывают, что доброжелательный стиль и неконфронтационные методы, используемые обученным персоналом, приводили к снижению потребления алкоголя в период беременности. Самыми эффективными методами интервенции оказались подходы без моральных или волевых предписаний, фокусирующиеся на сокращении потребления алкоголя без критики или провокации чувства вины. Было обнаружено, что положительных результатов достигали те специалисты, у которых есть знания в области методов вмешательств, оптимистическое отношение к возможному изменению, сопереживающий стиль, искренность и уважение по отношению к пациенткам, способность избегать конфронтации и споров, которые вызывают защитную реакцию у пациенток, и позитивный опыт обсуждения проблем, связанных с употреблением алкоголя [2, 3, 4].

Сопереживающий (неконфронтационный и не осуждающий) стиль проведения консультации – основа успеха при обсуждении с пациентом проблем употребления алкоголя. Этот стиль является основным компонентом мотивационного интервью. Мотивационное интервью – сопереживающий, ориентированный на проблемы пациента метод ведения беседы или консультирования с целью повышения готовности к перемене образа жизни, предполагающий передачу информации в форме, снижающей сопротивление. Этот процесс исследует причины неуверенности человека в атмосфере принятия, теплоты и положительного отношения. Несмотря на то, что беседа имеет прямые цели, прямолинейного убеждения и принуждения при этом избегают. Цель заключается в стимуляции необходимости перемены образа жизни пациента. Врачи часто отмечают трудности и свою озабоченность по поводу сопротивления женщины обсуждению алкогольной проблемы. Таким образом, то, что говорит врач (содержание) и как (т.е. стиль) он взаимодействует с пациентом, оказывает значительное влияние на мотивацию пациента к изменению поведения. Основные принципы мотивационного интервью – это предоставление самому пациенту ответственности за изменение, выбора цели и способа изменения, сопереживающий стиль взаимодействия и поддержание уверенности пациента в его возможности изменить поведение [2, 3, 4].

Протокол специализированного краткосрочного вмешательства, направленного на уменьшение риска фетальных алкогольных нарушений, был разработан для внедрения в практику врачей [21]. В настоящее время данная профилактическая программа проходит клинические испытания, и предварительные данные

показали, что вмешательство эффективно в связи с задачей снижения риска воздействия алкоголя во время беременности [2, 3, 4].

Основные *принципы краткосрочного* вмешательства в профилактике ФАС и ФАСН заключаются в следующем: просвещать (предоставлять факты, а не обвинять), предоставлять возможность выбора (контрацепция или прекращение/уменьшение употребления алкоголя), подчеркивать ответственность самой пациентки за выбор, поддерживать и выражать готовность помочь [2, 3, 4].

Существует 5 шагов краткосрочного вмешательства (краткое обозначение шагов вмешательства – СОС-ПП (Спросить, Обратная связь, дать Совет, Помочь, Проследить) [2, 3, 4, 21].

Шаг 1 (спросить). Оценивается контрацепция и планирование беременности, используемые женщиной. Спрашивается разрешение обсудить употребление алкоголя. Необходимо спросить об употреблении алкоголя. Любая частота употребления 4 и более доз за один раз (вечер) – риск для здоровья. Можно дополнительно спросить о количестве доз употреблении алкоголя за неделю либо применить одну из методик скрининга (ТОСО, ТОПАС или АУДИТ). Вопрос о частоте употребления 4 доз является чувствительным инструментом оценки и в большинстве случаев является достаточным для оценки риска, связанного с употреблением алкоголя.

Шаг 2 (обратная связь). Предоставляется информация, факты о влиянии алкоголя и узнается мнение женщины по этому поводу: а) при беременности: любое употребление алкоголя – вред здоровью ребенка – риск ФАС и ФАСН; б) при планировании беременности или нерегулярной контрацепции: любое употребление алкоголя – риск ФАС и ФАСН; в) для любой женщины: употребление 4 или более доз алкоголя за один раз или 8 и более доз за неделю – риск здоровью женщины, а в случае беременности – риск ФАС и ФАСН.

Шаг 3 (дать совет и помочь поставить цель): а) необходимо дать совет: если риска нет – поддерживается правильное поведение, если риск для плода или для женщины есть – обсуждается изменение поведения (уменьшение употребления/воздержание от алкоголя и/или контрацепция); б) оценивается готовность изменить поведение с помощью шкалы оценки готовности к изменению поведения, представляющей собой линейку с делениями от 1 до 10, где 1 – совершенно не готова изменить поведение (употребление алкоголя или использование контрацепции) и 10 – полностью готова изменить поведение. Женщинам задаются общепринятые вопросы: *Насколько Вы готовы уменьшить употребление алкоголя? Насколько Вы готовы регулярно применять контрацепцию? Как Вы узнаете (узнали бы), что Вы полностью готовы? Что может помочь Вам продвинуться по шкале?* Необходимо напомнить женщинам, что большинство беременностей не запланированы, и многие женщины решают рожать, даже если они не планировали это в данное время. Для предупреждения ФАС и ФАСН у будущего ребенка важно продвижение по крайней мере по одному из 2 направлений изменения (от-

каз/уменьшение приема алкоголя или правильное применение контрацепции); в) необходимо помочь женщине поставить цель – уменьшение/прекращение употребления и/или контрацепция. Задать ей вопрос: *Что Вы думаете по поводу риска ФАС для Вашего ребенка?* Сообщить, что у неё есть выбор для уменьшения риска: предохранение от беременности или отказ от алкоголя. Если пациентка не готова изменить поведение, нельзя настаивать на постановке цели, а необходимо предложить помощь, когда понадобится (не переходить к шагу 4).

Шаг 4 (помочь). Спрашивается о возможных препятствиях. Обсуждаются способы достижения выбранной цели. Выражается готовность помочь (если надо – назначить на прием, дать направление к специалисту и т.п.). Содержание работы на этом этапе зависит от выбранной цели. Если цель – отказ или снижение употребления алкоголя, то обсуждаются препятствия, которые могут возникнуть у женщины в связи с этим; способы достижения цели: например, как сказать «нет», если предлагают алкоголь, кто может быть поддержкой для женщины в трезвости и пр. Если цель направлена на планирование семьи и контрацепцию (т.е. женщина не планирует в настоящее время беременность и хочет использовать контрацепцию), то при обсуждении трудностей речь идет о том, что препятствовало или может препятствовать правильному применению контрацепции. В этом случае цель – разумное планирование семьи и помощь женщине в подборе метода контрацепции, который будет для нее удобен и надежен.

Шаг 5 (проследить). На следующем приеме оценивается изменение поведения. Подкрепляется успех и/или предлагается помощь при неудаче. Обсуждается, как женщине удалось выполнить поставленную цель, были ли трудности, нужно ли откорректировать методы и какая еще помощь может потребоваться женщине для достижения поставленной цели.

Имеются доказательства, полученные в ходе научных исследований, свидетельствующие о том, что качественное консультирование представляет собой необходимый элемент для успеха оказываемых медицинских услуг [2, 3, 4].

Преимущества качественного консультирования [4]:

1. В процессе консультирования врач помогает пациентке самостоятельно принять и реализовать решения, касающиеся вопросов репродуктивного выбора.

2. Качественное консультирование способствует повышению уровня удовлетворенности пациентов и более успешному и длительному использованию рекомендаций врача.

3. Качественное консультирование не обязательно занимает много времени, особенно если информация адаптирована к потребностям пациента.

4. Для качественного консультирования требуется соответствующая подготовка, а также заботливое и уважительное отношение к пациентам.

Для достижения результатов в изучении проблемы ФАС и ФАСН и внедрении в практическую деятельность врачей разных специальностей (особенно

акушеров, неонатологов, педиатров, неврологов и психотерапевтов) вопросов ФАС и ФАСН необходим рост профессиональной подготовки медицинского персонала практической сети здравоохранения [12, 13, 27].

При обзоре отечественной и зарубежной литературы выявлено, что в России существует недостаток информации о нарушениях, возникающих у ребёнка в связи с употреблением матерью алкоголя в пренатальный период. Проблема ФАС и ФАСН мало изучена, в том числе и в Иркутской области. Установлено, что нет данных о частоте возникновения и распространенности ФАС и ФАСН. Вопросы профилактики мало освещены и не во всех регионах применяются в практической деятельности врачей.

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

REFERENCES

1. Балашова Т.Н., Вараваикова Е.А., Волкова Е.Н. и др. Фетальный алкогольный синдром: риск развития и эффективность профилактики // Матер. форума «Мать и Дитя» (27–30 сент. 2011). – М., 2011.
2. Balashova T.N., Varavikova E.A., Volkova E.N. et al. Fetal alcohol syndrome: risk of development and efficiency of prevention // Proceedings of Meeting «Mother and child» (27–30 September, 2011). – Moscow, 2011. (in Russian)
3. Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., Инсурина Г.Л. и др. Фетальный алкогольный синдром. – СПб., 2012. – С. 3–51.
4. Balashova T.N., Volkova E.N., Insurina G.L. et al. Fetal alcohol syndrome. – Saint-Petersburg, 2012. – P. 3–51. (in Russian)
5. Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., Косых Е.А. и др. Особенности употребления алкоголя женщинами детородного возраста в современной России // Вестник Тамбовского университета. Серия Гуманитарные науки. – 2012. – № 1, Т. 105. – С. 4–7.
6. Balashova T.N., Volkova E.N., Kosykh E.A. et al. Features of alcohol consumption by women of childbearing age in modern Russia // Herald of Tambov University. Human Sciences. – 2012. – N 1, Vol. 105. – P. 4–7. (in Russian)
7. Балашова Т.Н., Дикке Г.Б., Инсурина Г.Л. и др. Профилактика фетального алкогольного синдрома в работе акушера-гинеколога – М., 2012. – 36 с.
8. Balashova T.N., Dikke G.B., Insurina G.L. et al. Prevention of fetal alcohol syndrome in the work of obstetrician gynecologist. – Moscow, 2012. – 36 p. (in Russian)
9. Балашова Т.Н., Собелл Л. Применение техник мотивационного интервью в работе с пациентами, имеющими алкогольные проблемы // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2007. – № 1. – С. 4–7.
10. Balashova T.N., Sobell L. Use of techniques of motivation interview in the work with patients with alcohol problems // Review of psychiatry and medical psychology n.a. V.M. Bekhterev. – 2007. – N 1. – P. 4–7. (in Russian)
11. Бойко Т.В., Голенецкая Е.С., Позякина С.С. и др. Фетальный алкогольный синдром: пособие для врачей. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО. – 2012. – 32 с.
12. Boyko T.V., Golenetskaya E.S., Pozyakina S.S. et al. Fetal alcohol syndrome: guideline for physicians. – Irkutsk, 2012. – 32 p. (in Russian)
13. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. – 2011. – № 89. – С. 398–399.
14. Bulletin of World Health Organization. – 2011. – N 89. – P. 398–399. (in Russian)
15. Дикке Г.Б. Необходимо менять парадигму здравоохранения в сторону широкой профилактики заболеваний. Актуальное интервью // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2011. – № 3. – С. 4–8.
16. Dikke G.B. It's necessary to change the paradigm of health towards the general disease prevention. Actual interview // Effective Pharmacotherapy in Obstetrics and Gynecology. – 2011. – № 3. – P. 4–8. (in Russian)
17. Женщины, злоупотребляющие алкоголем: выявление группы риска и вмешательства: Руководство для медицинских работников первичного звена (русская редакция). – Оклахома, США, 2008. – 30 с.
18. Identification of at-risk drinking and intervention with women of childbearing age: Guide for primary care providers. – Oklahoma, USA, 2008. – 30 p. (in Russian)
19. Исурина Г.Л., Печенежская М.С., Регентова А.Ю. и др. Опыт использования фокусных групп в рамках исследовательской программы «Профилактика алкогольного синдрома плода» // Система защиты детей от насилия: достижения и задачи развития: Матер. X междунар. науч. конф. (18–19 нояб. 2010). – Нижний Новгород, 2010. – С. 17–21.
20. Isurina G.L., Pechenezhskaya M.S., Regentova A.Yu. et al. Experience of use of focus groups as part of the research program “Prevention of fetal alcohol syndrome” // System of Protection of Children from Violence: Achievements and Challenges of Development: Proceedings of X International Scientific Conference (18–19 November, 2010). – Nizhniy Novgorod, 2010. – P. 17–21. (in Russian)
21. Малахова Ж.Л., Шилко В.И., Бубнов А.А. Фетальный алкогольный синдром у детей раннего возраста. – М., 2012. – 164 с.
22. Malakhova Zh.L., Shilko V.I., Bubnov A.A. Fetal alcohol syndrome in children of early age. – Moscow, 2012. – 164 p. (in Russian)
23. Марьянян А.Ю., Протопопова Н.В. Оценка знаний студентов-медиков по вопросам тератогенного влияния алкоголя на плод // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 75–78.
24. Maryanyan A.Yu., Protopopova N.V. Assessment of knowledge of medical students on the teratogenic effects of alcohol on the fetus // Siberian Medical Journal. – 2014. – № 1. – P. 75–78. (in Russian)
25. Марьянян А.Ю., Протопопова Н.В., Кокорина Е.С. Важность обучения врачей скринингу пациентов на возможное употребление алкоголя // Сб. матер. междунар. науч. конф. (26–28 апр. 2013). – М., 2013. – С. 25–32.
26. Maryanyan A.Yu., Protopopova N.V., Kokorina E.S. Importance of physicians' teaching screening of patients on

possible alcohol consumption // International Scientific Conference Information Package (26–28 April, 2013). – Moscow, 2013. – P. 25–32. (in Russian)

14. Марьянян А.Ю., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И. и др. Алкоголь как один из факторов, влияющих на плод: распространённость фетального алкогольного синдрома // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 7. – С. 5–9.

Maryanyan A.Yu., Protopopova N.V., Kolesnikova L.I. et al. Alcohol as one of the factors affecting the fetus: prevalence of fetal alcohol syndrome // Siberian Medical Journal. – 2013. – N 7. – P. 5–9. (in Russian)

15. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В. Фетальный алкогольный синдром: Методические рекомендации. – СПб., 2006. – 24 с.

Palchik A.B., Fedorova L.A., Legonkova S.V. Fetal alcohol syndrome: Guidelines. – Saint-Petersburg, 2006. – 24 p. (in Russian)

16. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Марьянян А.Ю. Влияние алкоголя на плод и исход беременности. Фетальный алкогольный синдром и фетальный алкогольный спектр нарушений // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 6 (94). – С. 187–192.

Protopopova N.V., Kolesnikova L.I., Maryanyan A.Yu. Influence of alcohol on the fetus and pregnancy outcome. Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders // Bull. ESSC SB RAMS. – 2013. – N 6 (94). – P. 187–192. (in Russian)

17. Профилактика фетального алкогольного синдрома (ФАС) и других нарушений развития плода под влиянием употребления алкоголя в период беременности // Информационный бюллетень. – 2012. – № 1. – С. 5–7.

Prevention of fetal alcohol syndrome (FAS) and other fetus developmental disorders under the influence of alcohol during pregnancy // Information Bulletin. – 2012. – N 1. – P. 5–7. (in Russian)

18. Фетальный алкогольный синдром: структура учебного плана и учебное руководство для образовательной и практической деятельности медиков и специалистов смежных отраслей здравоохранения. – Оклахома, США, 2008. – 292 с.

Fetal alcohol syndrome: structure of the curriculum and training manual for education and practice of physicians and related health care fields. – Oklahoma, USA, 2008. – 292 p. (in Russian)

19. Balashova T., Bonner B., Chaffin M. et al. Women's alcohol consumption and risk for alcohol exposed pregnancies in Russia // Addiction. – 2012. – Vol. 107, N 1. – P. 109–117.

19. Balashova T.N. Prevent FAS Research Group developing educational materials for prevention of FASD in Russia // CDC Grantees. Meeting (14–15 August, 2008). – Atlanta, USA, 2008.

20. Chang G. Alcohol-screening instruments for pregnant women // Alcohol. Res. Health. – 2001. – Vol. 25, N 3. – P. 204–209.

21. Maier S.E., West J.R. Drinking patterns and alcohol-related birth defects // Alcohol. Res. Health. – 2001. – Vol. 25, N 3. – P. 168–174.

22. 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.

23. Olson H.C., Morse D.A., Huffine C. Development and psychopathology: of fetal alcoholic syndrome and related condition // Semin. Clin. Neuropsychiatr. – 1998. – Vol. 3. – P. 262–284.

24. Streissguth A.P., Bookstein F.L., Barr H.M. et al. Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects // J. Dev. Behav. Pediatr. – 2004. – Vol. 25, N 4. – P. 228–238.

25. WHO. Global status report on alcohol and health [Электронный ресурс]. – 2011. – Режим доступа: www.who.int/substance_abuse/publications.

Сведения об авторах

Марьянян Анаит Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, докторант ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: anait_24@mail.ru)

Information about the authors

Maryanyan Anahit Yurievna – candidate of medical science, assistant of the department of obstetrics and gynecology with course of children's and adolescents' gynecology, doctoral candidate of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (1, Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003; e-mail: anait_24@mail.ru)

Е.В. Размахнин, С.Л. Лобанов, О.Г. Коновалова

**ЛИТОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХОЛЕЛИТИАЗА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита)
ГУЗ Городская клиническая больница № 1 (Чита)**

Для лечения желчнокаменной болезни у пациентов с высоким операционным риском необходимы минимально инвазивные методики. Перспективным направлением является контактный литолиз желчных камней. С этой целью следует использовать препараты, обладающие наибольшей литолитической активностью и наименьшими побочными эффектами. Исходя из минерального и органического состава желчных камней, необходим поиск адекватного растворителя конкрементов. В статье проведен сравнительный анализ характеристик различных растворяющих агентов, исходя из эффективности и выраженности токсических эффектов.

Ключевые слова: литолиз, холелитиаз, желтуха

**LITHOLYTIC THERAPY AT THE TREATMENT OF CHOLELITHIASIS
(REVIEW OF LITERATURE)****E.V. Razmakhnin, S.L. Lobanov, O.G. Konovalova****Chita State Medical Academy, Chita
Municipal Clinical Hospital N 1, Chita**

Treatment of cholelithiasis in patients with high operative risk need requires minimally invasive methods. Contact bilestones litholysis is a perspective direction. For this purpose it is recommended to use medications with the highest litholytic activity and the lowest side effects. It is necessary to seek for an adequate concretment dissolvent because of mineral and organic composition of bilestones. The article presents comparative analysis of characteristics of various dissolving agents proceeding from effectiveness and intensity toxic effects.

Key words: litholysis, cholelithiasis, jaundice

Заболеваемость желчнокаменной болезнью в последние десятилетия продолжает возрастать. Обращаемость по поводу этого заболевания на территории Российской Федерации составляет примерно 1 млн человек в год [2]. Если в случаях изолированного холецистолитиаза травматичность вмешательства значительно снижена использованием лапароскопических методик, то при наличии холедохолитиаза чаще всего требуется выполнение обширной лапаротомии с ревизией желчных путей [13]. Имеющиеся методики лапароскопической ревизии холедоха достаточно трудоемки и не всегда успешны. Использование эндоскопической папиллосфинктеротомии ведет в последующем к нарушению замыкательной функции сфинктера и развитию недостаточности большого дуоденального сосочка, к тому же не гарантирует удаление крупных конкрементов [1, 2]. Следовательно, очевидна необходимость и актуальность поиска решений по малотравматичному удалению камней из общего желчного протока у лиц, имеющих высокий риск оперативного вмешательства, особенно при резидуальном холедохолитиазе. Идея химического растворения желчных камней занимает умы исследователей с начала прошлого столетия. В качестве растворителей применялись калий и натрий карбонат, алкоголь, азотная кислота, яичный желток, мыльная пена, ослиное молоко, нашатырный спирт, различные растительные экстракты [7].

Первая успешная попытка растворения резидуальных камней принадлежит Pribram, который ещё

в 1932 г. предложил вводить эфир через вставленный в холедох Т-образный дренаж, а через 15 лет обобщил имеющийся опыт [25]. Выяснилось, что камни уменьшались в размерах, но полного растворения не наступало. Положительные результаты объяснялись тем, что в результате нагнетания эфира происходило расслабление сфинктера Одди, что облегчало отхождение камней небольшого диаметра. Однако эфир, хорошо растворяющий холестериновые камни *in vitro*, достаточно токсичен для применения *in vivo* [17, 27]. Другие авторы для снижения этого негативного эффекта предлагают использовать раствор диэтилового эфира в стерильном оливковом масле в соотношении 1 : 1 [5, 11, 12]. Описано также использование метил-трет-бутилового и этил-трет-бутилового эфира для контактного литолиза при калькулезном холецистите, причем указывается на меньшую токсичность последнего [6, 8, 10, 14, 15].

Возможность использования эфира в качестве растворителя ограничена тем, что он испаряется при температуре ниже температуры тела и вводимая жидкость, переходя в газообразное состояние, может занять объем, более чем в двести раз превышающий первоначальный [4].

В 1953 г. R.R. Best et al. предложили использовать для растворения конкрементов хлороформ [17]. Оказалось, что он является достаточно хорошим растворителем желчных камней, однако может вызвать ограниченные некрозы печени, острые дуоденальные язвы и кровотечения. Дальнейшие эксперименты

показали, что дозированное введение хлороформа с последующей инактивацией его органическими маслами несколько нивелирует его токсическое воздействие на организм.

В качестве растворителя желчных камней другие авторы использовали гепарин [19]. Однако проведенные *in vitro* опыты с данным гетерополисахаридом дали противоречивые результаты: в одних случаях [20] наблюдали тенденцию к фрагментации камней, а в других [29] этот эффект не подтвердился. Возможно, разница в результатах объясняется неодинаковым химическим составом желчных камней. Растворяющий эффект гепарина основан на изменении структурного каркаса желчных камней. В клинике его применение оказалось эффективным в 50–70 % случаев, что, вероятно, обусловлено вымыванием конкрементов в просвет двенадцатиперстной кишки [20].

У пациентов с холелитиазом отмечается снижение пула желчных кислот, что приводит к перенасыщению желчи холестерином вследствие возрастания отношения холестерин/желчные кислоты. Этот факт послужил стимулом для изучения возможности растворения камней с помощью перорального применения желчных кислот. Механизм литолитического действия заключается не в повышении уровня желчных кислот, а в снижении концентрации холестерина в желчи. В качестве средств, уменьшающих «литогенные» свойства желчи и растворяющих конкременты, ряд авторов предлагают различные препараты: «Либобил» – комплекс, состоящий из лиофилизированной бычьей желчи; препарат «Розанол» (Болгария) и хенодезоксихолевую и урсodeзоксихолевую кислоты, которые подавляют кишечную абсорбцию холестерина, а также его синтез в печени [4]. Пероральную терапию желчными кислотами обычно назначают в тех случаях, когда больным противопоказано оперативное лечение или они отказываются от него. Больной при этом должен быть готов к длительному лечению (не менее 2 лет) и соответствовать критериям отбора: рентгеногегативные камни, диаметром менее 5 мм, открытый пузырный проток [9, 16]. Важным условием в достижении хенотерапевтического эффекта является снижение литогенного индекса. Пероральная терапия желчными кислотами эффективна в 40 % случаев, а при тщательном отборе – до 60 % [3, 23, 26]. Недостатком данного вида лечения является назначение этих препаратов лишь при некальцинированных, преимущественно холестериновых, камнях, при этом процесс растворения протекает относительно медленно. В настоящее время выпускаются несколько препаратов, которые используют для растворения желчных камней (хенофальк, хенодиол, хенохол, урсофальк, урсосан, литофальк). Предположительно, сочетание урсodeзоксихолевой кислоты и статинов, снижающих уровень холестерина крови и желчи, усиливает литолитическую эффективность [18, 24], хотя это не подтвердилось последующими работами [7].

Положительные результаты этой терапии побудили многих авторов использовать местное применение желчных кислот [21]. Холестериновые камни эффективнее всего растворяются в смеси дезоксихолата или таурохолата с лецитином [29].

Введение в Т-образный дренаж натриевой соли хенолевой кислоты приводило к растворению камней у 60–80 % больных, имевших неконтрастные (т.е. предположительно состоящие из холестерина) желчные камни [21]. Скорость растворения холестериновых камней зависела от концентрации как желчных кислот, так и хлористого натрия [22]. Действие растворов холатов обусловлено образованием мицелл и солюбилизацией холестерина [7].

Особую трудность представляет растворение кальцинированных холестериновых камней. В литературе имеются сообщения об успешном растворении кальцинированных панкреатических камней *in vitro* и *in vivo* с помощью цитрата, известного растворителя кальция. Цитрат входит в состав желчи, а его прием *per os* приводит к значительному увеличению концентрации данного вещества в желчевыводящих путях. При использовании цитрата в комбинации с деоксихолатом растворимость кальцинированных камней значительно возрастает. Таким образом, пероральное применение цитрата в сочетании с приемом желчных кислот при кальцинированных холестериновых камнях может давать благоприятный эффект [4].

Однако описанные выше лизирующие агенты не совсем эффективны, поскольку они плохо растворяют моногидрат холестерина, который является основным составным элементом многих камней и который можно безопасно применять в клинике. Выяснилось, что спирты со средней длиной цепи, например, октанол, являются отличными растворителями холестерина [4]. Наилучшим из подобных соединений явился эфир октановой кислоты – монооктаноин (*glyceryl-1-monooctanoate*), в котором один атом углерода в глицерине замещен октановой кислотой. Один из подобных препаратов – Campul-8210 – содержит преимущественно монооктаноин и применяется как хороший растворитель холестериновых камней. Препарат в противоположность холатам не вызывает воспалительной реакции при введении в общий желчный проток безымян. Он состоит из 70 % глицерил-1-монооктаноата и 30 % глицерил-ди-октаноата, содержит следы глицерилтри-октаноата и октановой кислоты. Обычно препарат представляет собой твердое вещество при температуре до 25 °С. При нагревании до 37 °С он плавится. При инфузии через Т-образный дренаж со скоростью 3–10 мл/час удавалось растворить рентгеноконтрастные камни у 10 больных из 12 при размере камней от 5 до 12 мм [28]. У 4 больных при такой методике удалось растворить внутрипеченочные камни. Если камни состоят из холестерина, то они могут быть полностью растворены в течение 4–7 дней путем инфузии монооктаноина через Т-образный дренаж. Пигментные камни с трудом поддаются растворению. Все камни, не подвергшиеся растворению, оказались билирубинатами.

Исследования *in vivo* показали, что кампул (монооктаноин) при растворении холестериновых камней более эффективен, чем холаты, гепарин и другие агенты: он растворяет камни в 3 раза быстрее, чем холат натрия, что подтверждается количественным анализом растворенного холестерина [4]. Однако авторы отмечают неконтролируемость подобных исследований, потому как часть камней может исчезать в результате простого

«вымывания». Преимущество монооктаноина перед другими растворителями типа холата натрия, первичных солей желчных кислот – это быстрота растворяющего эффекта. Несмотря на это преимущество, частота успешного исхода лечения при наличии камней общего желчного протока колеблется от 50 до 70 %. Интересны данные сравнения монооктаноина с другими лизирующими растворами. Анализ показал полное растворение камней в монооктаноине, при этом эффективность растворения камней с помощью холата натрия равна 67 %, гепарина – 70 %. Однако отрицательной стороной двух последних является их длительное действие (как *in vitro*, так и *in vivo*) до 6 недель. В то же время средняя продолжительность инфузии при использовании монооктаноина – 5–6 дней. При сравнении скорости растворения камней под действием этих трех веществ *in vitro* отмечена наибольшая эффективность монооктаноина. Камни, погруженные в монооктаноин, теряют 87 % своей массы в течение 4 дней [4].

К сожалению, последние два десятилетия практически не проводились работы в этом направлении, что, по нашему мнению, является значительным упущением.

Резюмируя все вышесказанное, представляется перспективным поиск новых патогенетически обоснованных методов литолиза, безопасных для пациента, использование которых позволит повысить эффективность лечения холедохолитиаза и сократить сроки реабилитации данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Андриенко А.Д. Пути улучшения результатов лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом, у больных пожилого и старческого возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27. – Хабаровск, 2009. – 93 с.
- Andrienko A.D. Methods of improvement of the results of treatment of acute cholecystitis complicated with choledocholithiasis in elderly and senile patients: medical candidate's dissertation: 14.00.27. – Khabarovsk, 2009. – 93 p. (in Russian)
2. Борисов А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. – СПб.: Скифия, 2003. – Т. 1. – 560 с.
- Borisov A.E. Guidelines for surgery of the liver and biliary tract. – St. Petersburg: Skifija, 2003. – Vol. 1. – 560 p. (in Russian)
3. Иванченкова Р.А., Шарашкина Н.В. Опыт лечения хронических заболеваний желчевыводящих путей препаратами желчных кислот // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – № 2 (3). – С. 122–125.
- Ivanchenkova R.A., Sharashkina N.V. Experience of treatment of chronic biliary tract diseases with bile acids drugs // Gastroenterology in St. Petersburg. – 2004. – N 2 (3). – P. 122–125. (in Russian)
4. Милонов О.Б., Гуреева Х.В. Современные аспекты растворения желчных камней // Хирургия. – 1984. – № 7. – С. 144–150.
- Milonov O.B., Gureeva Kh.V. Modern aspects of the gallstone dissolution // Surgery. – 1984. – N 7. – P. 144–150. (in Russian)
5. Николаев В.Н., Чугдиев В.В., Савченко С.В. Лечение больных в пожилом и старческом возрасте с

резидуальными камнями холедоха // Матер. II съезда хирургов Южного Федерального округа. – Пятигорск, 2009. – С. 189–190.

Nikolaev V.N., Chugdiev V.V., Savchenko S.V. Treatment of patients of elderly and senile age with residual stones of choledoch // Proceedings of the II Congress of Surgeons of the Southern Federal District. – Pyatigorsk, 2009. – P. 189–190. (in Russian)

6. Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г. Структура желчных камней и эффективность литолиза конкрементов метил-трет-бутиловым эфиром // Тез. докл. V Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, 2005. – С. 319–320.

Ryzhkova O.V., Sayfutdinov R.G. Structure of gallstones and efficiency of concrements litholysis with methyl-tertio-butyl ether // Proceedings of V Eastern Siberian Gastroenterology Conference with International Participation "Clinical and Epidemiological and Ethno-Ecological Problems of Diseases of the Digestive System". – Krasnoyarsk, 2005. – P. 319–320. (in Russian)

7. Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г. Химическое растворение камней желчного пузыря // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2005. – № 1 (2). – С. 172–175.

Ryzhkova O.V., Sayfutdinov R.G. Chemical dissolution of gallstones // Public Health and Health Service. – 2005. – N 1 (2). – P. 172–175. (in Russian)

8. Рыжкова О.В. Растворяющая способность некоторых веществ лизировать камни желчного пузыря *in vitro* // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2006. – № 20. – С. 182–183.

Ryzhkova O.V. Dissolving ability of certain substances to lyse gallstones *in vitro* // Siberian Herald of Hepatology and Gastroenterology. – 2006. – N 20. – P. 182–183. (in Russian)

9. Скворцова Т.Э. Клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения желчнокаменной болезни у больных с нарушениями двигательной функции и микробиоценоза кишечника: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.47. – СПб., 2007. – 172 с.

Skvortsova T.E. Clinical and pathogenetic features of diagnosis and treatment of cholelithiasis in patients with impaired motor function and intestinal microbiocenosis: medical candidate's dissertation: 14.00.47. – St. Petersburg, 2007. – 172 p. (in Russian)

10. Способ лапароскопического лечения калькулезного холецистита: пат. 98103213 Рос. Федерация: МПК А61В17/00 / Межидов Р.Т., Далгатов Г.Д., Хамидов М.А.; заявитель и патентообладатель Дагестанская государственная медицинская академия. – № 98103213/14; заявл. 23.02.1998; опубл. 10.11.1999.

Method of laparoscopic treatment of calculous cholecystitis: Patent RU 98103213: Int. Cl. A61B17/00 / Mezhdov R.T., Dalgatov G.D., Khamidov M.A.; proprietor Dagestan State Medical Academy. – № 98103213/14; date of filing 23.02.1998; date of publication 10.11.1999. (in Russian)

11. Способ растворения камней общего желчного протока: пат. 2253473 Рос. Федерация: МПК А61К35/78 / Таранов И.И., Хашиев Н.Л., Ситников В.Н., Бондаренко В.А., Филимонов Д.И.; заявители и патентообладатели Таранов И.И., Хашиев Н.Л., Ситников В.Н.,

Бондаренко В.А., Филимонов Д.И. – № 2004121509/14; заявл. 13.07.2004; опублик. 10.06.2005.

Method of dissolution of common bile duct stones: Patent RU 2253473: Int. Cl. A61K35/78 / Taranov I.I., Khashiev N.L., Sitnikov V.N., Bondarenko V.A., Filimonov D.I.; proprietors Taranov I.I., Khashiev N.L., Sitnikov V.N., Bondarenko V.A., Filimonov D.I. – № 2004121509/14; date of filing 13.07.2004; date of publication 10.06.2005. (in Russian)

12. Способ растворения резидуальных камней холедоха: пат. 2189178 Рос. Федерация: МПК А61В17/00 / Хашиев Н.Л., Таранов И.И., Чугунов В.В.; заявители и патентообладатели Хашиев Н.Л., Таранов И.И., Чугунов В.В. – № 2000100165/14, заявл. 05.01.2000; опублик. 20.09.2002.

Method of dissolving residual stones of choledoch: Patent RU 2189178: Int. Cl. A61B17/00 / Khashiev N.L., Taranov I.I., Chugunov V.V.; proprietors Khashiev N.L., Taranov I.I., Chugunov V.V. – № 2000100165/14, date of filing 05.01.2000; date of publication 20.09.2002. (in Russian)

13. Ташкинов Н.В., Николаев Е.В., Бояринцев Н.И. Пути оптимизации лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом, у пациентов пожилого и старческого возраста // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 44–46.

Tashkinov N.V., Nikolaev E.V., Boyarintsev N.I. Ways to optimize the treatment of acute cholecystitis complicated with choledocholithiasis in patients of elderly and senile age // Far East Medical Journal. – 2009. – N 1. – P. 44–46.

14. Трифонова Э.В., Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г. Растворяющая способность некоторых веществ лизировать камни желчного пузыря *in vitro* // Практическая медицина. – 2011. – Т. 50, № 3 (1). – С. 123.

Trifonova E.V., Ryzhkova O.V., Sayfutdinov R.G. Dissolving ability of certain substances to lyse gallstones *in vitro* // Practical Medicine. – 2011. – Vol. 50, N 3 (1). – P. 123. (in Russian)

15. Трифонова Э.В., Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г. Собственный опыт контактного растворения камней желчного пузыря у больных с желчнокаменной болезнью // Практическая медицина. – 2011. – Т. 50, № 3 (1). – С. 14–16.

Trifonova E.V., Ryzhkova O.V., Sayfutdinov R.G. Own experience of contact dissolution of gallstones in patients with cholelithiasis // Practical Medicine. – 2011. – Vol. 50, N 3 (1). – P. 14–15. (in Russian)

16. Тутаяева Н.С. Биохимия билиарного сладжа: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.47. – Душанбе, 2006. – 140 с.

Tutaeva N.S. Biochemistry of biliary sludge: medical candidate's dissertation: 14.00.47. – Dushanbe, 2006. – 140 p. (in Russian)

17. Best R.R., Rasmussen J.A., Wilson C.E. Management of remaining common duct stones by various solvents and biliary flush regimen // Arch. Surg. – 1953. – Vol. 67. – P. 839–853.

18. Di Ciaula A. et al. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2010. – N 2. – P. 245–264.

19. Gardner B. Studies of the zeta potential of cells and a silica particle in varying concentrations of albumin, calcium, plasma and bile // J. Labor. Clin. Med. – 1969. – Vol. 73, N 2. – P. 202–209.

20. Lahana D.A., Bonorris G.G., Schoenfield L.J. Gallstone dissolution *in vitro* by bile acids, heparin and quaternary amines // Surg., Gynec., Obstet. – 1974. – Vol. 138. – P. 683–685.

21. Lansford C., Mehta S., Kern F. The treatment of retained stones in the common bile duct with sodium cholate infusion // Gut. – 1974. – Vol. 15. – P. 48–51.

22. Molorhia A., Feld K., Tochinda M. Dissolution of model gallstones *in vitro*: implications for T-tubeinfusion treatment of retained common duct stones // Gastroenterology. – 1975. – Vol. 69. – P. 849.

23. Portincasa P. et al. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives // Curr. Med. Chem. – 2009. – № 16 (12). – P. 1531–1542.

24. Portincasa P. et al. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. – 2012. – N 3 (2). – P. 7–20.

25. Pribram B. The method for dissolution of common duct stones remaining after operation // Surgery. – 1947. – Vol. 22. – P. 806–818.

26. Shakarian K.A., Kharitonova L.A. Successful cytolytic at three months child with gallstone disease // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2011. – N 1. – P. 98–106.

27. Thistle I.L., Carlson G.L., Hofmann A.F. Medium chain glycerides rapidly dissolve cholesterol gallstones *in vitro* // Gastroenterology. – 1977. – Vol. 72. – P. 1141.

28. Thistle I.L., Carlson G.L., la Russo N.F. Effective dissolution of biliary duct stones by intraductal infusion of mono-octanoin // Gastroenterology. – 1978. – Vol. 74. – P. 1103.

29. Toouli J., Jablonski P., Watts J.M. Dissolution of human gallstones // J. Surg. Res. – 1975. – Vol. 19. – P. 47–53.

30. Trifonova E.V., Saifutdinov R.G. Factors affecting contractile function of the gall bladder in patients with cholelithiasis // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2012. – N 4. – P. 16–20.

Сведения об авторах

Размахнин Евгений Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39А; тел.: 8 (3022) 41-11-05; e-mail: e.razmakhnin@mail.ru)

Лобанов Сергей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: slobanov15@mail.ru)

Коновалова Ольга Геннадьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: konovalovaolgagen@yandex.ru)

Information about the authors

Razmakhnin Evgeniy Vladimirovich – candidate of medical science, assistant professor of the department of departmental surgery of Chita State Medical Academy (Gorkogo str., 39A, Chita, 672090; tel.: +7 (3022) 41-11-05; e-mail: e.razmakhnin@mail.ru)

Lobanov Sergey Leonidovich – M.D., professor, head of the department of departmental surgery of Chita State Medical Academy (e-mail: slobanov15@mail.ru)

Konovalova Olga Genadjevna – candidate of medical science, teaching assistant of the department of departmental surgery of Chita State Medical Academy (e-mail: konovalovaolgagen@yandex.ru)

Н.В. Семёнова

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И МЕНОПАУЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

Целью обзора явился анализ данных литературы относительно функционального состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин в климактерическом периоде. Показано, что активность свободнорадикального окисления липидов у женщин при дефиците половых стероидов зависит от варианта его развития: при физиологическом течении климакса активность свободнорадикального окисления липидов находится в пределах возрастной нормы, при патологическом – наблюдается развитие окислительного стресса, что может быть генетически обусловлено. В отношении системы антиоксидантной защиты большинством работ продемонстрирован дефицит глутатиона, мелатонина и снижение активности глутатионпероксидазы у женщин в менопаузе, однако данные о содержании витаминов весьма противоречивы и свидетельствуют об их взаимосвязи с различными патологиями. Следует отметить, что окислительный стресс у женщин перименопаузального периода расценивается как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома.

Ключевые слова: окислительный стресс, менопауза, антиоксидантная защита

OXIDATIVE STRESS AND MENOPAUSE (REVIEW OF LITERATURE)

N.V. Semyonova

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

The aim of this review is to analyze the literature about the functional state of lipid peroxidation – antioxidant protection system in menopausal women. The activity of free-radical oxidation of lipids in women with sex steroid deficiency depends on the version of its development. The activity of free-radical oxidation of lipids is within age normal range at physiological menopause but there is oxidative stress at pathological climax course that can be determined by genes. The most of works demonstrated deficiency of glutathione, melatonin and reduced glutathione peroxidase activity in menopausal women but data about the content of vitamins are very ambiguous and prove their connection with various pathologies. It should be noted that oxidative stress in perimenopausal women is regarded as a prognostic index of the severity of menopausal symptoms.

Key words: oxidative stress, menopause, antioxidative defense

Климактерий, представляющий собой возрастной период между началом нарушения репродуктивной функции и окончательным ее прекращением и свидетельствующий об усилении общих регрессивных процессов в организме, является одним из критических периодов в жизни женщины. В результате гормональных сдвигов в организме имеют место адаптационные процессы, важнейшими из которых на метаболическом уровне являются процессы свободнорадикального окисления [3, 10, 17, 19, 25]. В настоящее время менопауза рассматривается как фактор риска развития окислительного стресса [41, 43], что в свою очередь представляет опасность для окружающих тканей и может играть важную роль в развитии и поддержании воспалительных и деструктивных процессов, усиливая тяжесть проявления климактерического синдрома [23]. Факт развития окислительного стресса в климактерии, являющегося результатом дисбаланса между продукцией оксидантов и активностью антиоксидантной защиты, связывают с гипоестрогенией, являющейся одним из характерных эндокринных нарушений при развитии менопаузы и приводящей к атерогенным нарушениям в сыворотке крови и, как следствие этого, к интенсификации процессов перекисного окисления липидов [8]. То, что окислительный стресс является надежным маркером старения, подтверждено и экспериментальными работами [27].

В настоящее время известно, что перекисное окисление липидов участвует во многих процессах,

таких, как перенос электронов флавиновыми элементами, обновление состава липидов биомембран, окислительное фосфорилирование в митохондриях, проведение нервного импульса и др. Активация процессов липопероксидации является физиологической реакцией, принимающей участие в механизмах неспецифической адаптации организма, а его продукты могут выступать в роли «первичного медиатора стресса» [21].

Контроль уровня свободных радикалов в клетках представляет собой сложный регуляторный механизм, нарушающийся при старении в результате дисрегуляции окислительно-восстановительного баланса, причем причина подобной дисрегуляции до сих пор не представляется ясной. Для инактивации свободных радикалов в организме существует мощная многокомпонентная система антиоксидантной защиты, состоящая из ферментов и антиоксидантов неферментативной природы, главная задача которой состоит в предотвращении и ограничении развития патологических состояний, вызываемых окислительными повреждениями структур организма [46].

Как было сказано выше, одним из характерных эндокринных нарушений при развитии менопаузы является гипоестрогения. В настоящее время известно о выраженной антиоксидантной активности эстрогенов, которая может превосходить таковую у витаминов Е и С до 2,5 раз, причем антиоксидантные свойства выявлены у эстрадиола и эстриола. Об анти-

окислительных свойствах эстрогенов свидетельствуют данные, полученные в исследованиях, проведенных на женщинах в постменопаузе, когда длительное применение заместительной терапии эстрогенами привело к восстановлению антиоксидантной активности [36]. Предполагаются два механизма антиоксидантного действия эстрогенов. Первый обусловлен гидроксифенольной структурой молекул эстрогенов. Благодаря способности отдавать атом водорода от фенольной гидроксильной группы пероксирадикалам липидов эстрадиол способен прерывать цепь реакций на фосфолипидах клеточной мембраны. Другой механизм антиоксидантного действия связан со способностью эстрадиола стимулировать клеточные антиоксидантные ферменты [31].

Одним из таких ферментов является супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая реакцию восстановления супероксида до пероксида водорода и молекулярного кислорода и являющаяся первым звеном антиоксидантной защиты от процессов липопероксидации [22, 24]. Литературные данные, касающиеся вопросов активности СОД у женщин в менопаузе, неоднозначны. Так, одними исследователями отмечено снижение активности СОД у женщин в постменопаузе относительно перименопаузального периода [29], другими же, наоборот, повышение активности фермента [44]. В исследованиях G. Bednarek-Tupikowska (2006) разницы в отношении активности СОД между менопаузальными периодами не выявлено [31].

Центральную роль в регуляции процессов перекисного окисления липидов на стадии инициирования играет и каталаза, одна молекула которой за секунду может восстановить до 44000 молекул H_2O_2 [1]. Сведения об активности данного фермента у женщин в менопаузе также противоречивы: в одних работах показано повышение его активности в постменопаузе в сравнении с перименопаузальным периодом [29], в других различий не обнаружено [31], в третьих – отмечено снижение активности [2]. Другим ферментом, контролирующим уровень H_2O_2 в клетке, является глутатионпероксидаза, сродство которой к H_2O_2 выше, чем у каталазы и она, соответственно, более эффективно работает при низких концентрациях H_2O_2 [22]. Если в отношении СОД и каталазы данные неоднозначны, то в исследованиях, посвященных изучению активности глутатионпероксидазы, отмечена тенденция к снижению ее активности у женщин в постменопаузе, по сравнению с перименопаузой [29, 31, 44]. Для защиты клеток от свободных радикалов необходимо также участие глутатион-S-трансфераз, основной функцией которых является детоксикация токсических соединений путем конъюгирования их с глутатионом. К антиоксидантным ферментам можно отнести глутатионредуктазу, так как для работы глутатионзависимых ферментов необходим восстановленный глутатион, который образуется преимущественно в реакции восстановления, катализируемой глутатионредуктазой [38].

Антиоксидантная система клетки, помимо энзимов, включает большое количество низкомолекулярных компонентов, которые подразделяются на группы гидрофильных (SH-содержащие соединения,

мочевая кислота, аскорбат и др.) и липофильных антиоксидантов (каротиноиды, токоферол, флавоноиды и др.).

Одним из наиболее «представительных» тиоловых соединений, поддерживающих окислительно-восстановительный гомеостаз в клетках и тканях, является трипептид – глутатион, основной антиоксидантный эффект которого реализуется посредством его участия в работе ферментативных антиоксидантов. Действие глутатиона может осуществляться и неферментативно, путем прямого взаимодействия с супероксидными радикалами, конкурируя с СОД. Помимо этого, глутатион способен косвенно осуществлять антирадикальную защиту, спонтанно взаимодействуя с разными пероксидами и свободными радикалами органических соединений, образующихся при действии активных форм кислорода [22, 38]. К настоящему времени в литературе накопилось достаточное количество данных, указывающих на связь старения с дефицитом глутатиона и уменьшения соотношения GSH/GSSG. Большинство исследователей пишут о существенном снижении уровня глутатиона в сыворотке крови женщин сначала при переходе от репродуктивного возраста к менопаузе [34], и затем в постменопаузе относительно перименопаузального периода [31].

«Тушителем» свободных радикалов выступает и жирорастворимый витамин – ретинол, который благодаря наличию сопряженных двойных связей в молекуле способен взаимодействовать со свободными радикалами различных видов и инактивировать около 1000 молекул 1O_2 , являясь эффективным антиоксидантом. Помимо этого, ретинол усиливает антиоксидантное действие α -токоферола, окисляясь, расходуется в процессах на его восстановление [22]. Интерес к изучению ретинола у женщин в климактерии не угасает, и данные о его содержании в организме женщин переходного и пожилого возраста неоднозначны [42, 49]. Это связано с тем, что как дефицит, так и избыток данного антиоксиданта у женщин менопаузального возраста ассоциирован с различными патологиями. Так, дефицит ретинола у женщин постменопаузального периода может быть взаимосвязан с онкологией [37] и инсультом [50]; избыток – с увеличением риска переломов [32] и остеопороза [39].

Альфа-токоферол также является одним из важнейших биоантиоксидантов, влияющим на различные звенья репродуктивной системы, стимулирующим стероидогенез в яичниках, биосинтез белка в эндометрии и других органах мишенях стероидных гормонов [28], и его дефицит, безусловно, обладает патогенетической значимостью в развитии нарушений и угасания репродуктивной функции [6, 12, 14, 15]. Имеются сведения о том, что уровень содержания α -токоферола в плазме и общего токоферола крови человека не претерпевает заметных изменений с возрастом. Однако концентрация γ -токоферола в плазме, α - и γ -токоферол в тромбоцитах при этом снижаются [47]. В литературе имеются данные, свидетельствующие как о дефиците данного антиоксиданта у женщин климактерического периода [40, 48, 51], ассоцииро-

ванном при этом с остеопорозом [40], так и о повышении его уровня в постменопаузе, по сравнению с перименопаузой [42, 49]. Однако в некоторых работах различий между пост- и перименопаузой не выявлено [29]. В исследовании по сравнению влияния витамина Е и витамина С на процессы липопероксидации у женщин постменопаузального периода с диабетом показано, что витамин Е более эффективен в борьбе с окислительным стрессом [35].

Аскорбиновая кислота обладает широким спектром антиоксидантных свойств: снижает уровень активных форм кислорода, восстанавливает витамин Е и глутатион. Однако при высокой ее концентрации в крови, а также в присутствии ионов железа и меди проявляет выраженные прооксидантные свойства и инициирует реакции липопероксидации [33]. Известно, что дефицит витамина С отражается на яичниках и нарушает их функциональную активность, приводя к развитию репродуктивных нарушений [7, 11, 16, 28]. При сравнительном исследовании содержания витамина С у женщин в разных фазах менопаузы большинством исследователей отмечен его недостаток в постменопаузе [29, 48, 49]. В настоящее время аскорбиновая кислота является перспективной в плане терапии возрастных патологий, однако вопрос применения высоких доз витамина С остается спорным из-за возможных его прооксидантных свойств.

Снижение антиоксидантной активности у женщин в менопаузе ассоциируют с возрастными изменениями уровня мелатонина в организме [5, 18]. Так, в работах Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (г. Иркутск) показано значительное снижение уровня данного гормона в постменопаузальном периоде, по сравнению с перименопаузой [9]. Возраст-зависимое уменьшение ночного пика концентрации нейромедиатора может свидетельствовать о снижении мелатонинобразующей функции эпифиза, являющейся следствием функциональных изменений в шишковидной железе и других звеньях циркадианной системы организма в процессе физиологического старения. Данные изменения сигнализируют о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и о прогрессивном угасании фертильной функции женщины. Кроме того, возрастная динамика мелатонина может носить адаптивный характер – по мере ослабления выброса гормонов гипофизом и угасания деятельности периферических эндокринных желез потребность в их периодическом ночном торможении снижается и может вовсе исчезнуть [5]. Известно, что мелатонин, помимо многообразия биологических регуляторных эффектов, обладает и антиоксидантной активностью, превышающая таковую у витамина Е и глутатиона, и снижение его уровня играет важную роль в развитии окислительного стресса. Помимо прямого действия на свободные радикалы, мелатонин играет важную роль в активации ферментов системы антиоксидантной защиты, таких, как СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа [45]. В работах Л.И. Мальцевой, Е.А. Гафаровой (2011) показана корреляционная взаимосвязь между уровнем

мелатонина и степени тяжести климактерического синдрома [20].

В качестве маркера окислительного стресса, ассоциированного с менопаузой у женщин, помимо повышенного уровня ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов, рассматривается и повышение уровня γ -глутамилтрансферазы в сыворотке крови [2]. В настоящее время широко изучаются и генетические маркеры развития окислительного стресса. Так, в работах А.А. Суншевой с соавт. (2008) продемонстрирована ассоциация климактерического синдрома у женщин с носительством гомозиготных генотипов Т/Т гена каталазы (CAT), Val/Val гена, Ala(-9)Val гена супероксиддисмутазы SOD2 [26].

В заключение следует сказать, что активность свободнорадикального окисления липидов организма у женщин при дефиците половых стероидов в значительной степени зависит от варианта его развития [2, 4]. При физиологическом течении климакса, активность свободнорадикального окисления липидов находится в пределах возрастной нормы, благодаря тому что процессы липопероксидации и антиоксидантная обеспеченность организма уравновешены между собой. При патологическом течении климактерия наблюдается значительная активация процессов перекисного окисления липидов, являющаяся результатом, с одной стороны, повышения истинного уровня процессов липопероксидации, а с другой – снижения общей антиоксидантной активности [4]. Кроме того, данные работ S.S. Signorelli et al. (2001) указывают на связь времени с момента наступления менопаузы и окислительного стресса: чем больше времени прошло, тем более выражен последний [44]. Исследователи из Нижегородской государственной медицинской академии провели анализ данных относительно процессов свободнорадикального окисления у женщин в динамике климактерия, в результате чего сделали вывод: наличие признаков оксидативного стресса в перименопаузе свидетельствует о повышенном риске развития климактерического синдрома в постменопаузе [23]. Данный факт может расцениваться как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома и требует своевременного назначения терапии препаратами с антиоксидантной активностью.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противокислительные вещества. – Л.: Наука, 1985. – 280 с.
Abramova Zh.I., Oksengendler G.I. Human and antioxidant substances. – Leningrad: Nauka, 1985. – 280 p. (in Russian)
2. Гилева В.В. Механизмы формирования полиморбидности у женщин пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 25 с.
Gileva V.V. Mechanisms of formation of multimorbidity in women of elderly age: abstract of medical candidate's thesis. – St. Petersburg, 2009. – P. 25. (in Russian)
3. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П., Петрова В.А. и др. Закономерности изменений

показателей процесса перекисидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1. – С. 119–122.

Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Bardimova T.P., Petrova V.A. et al. Regularities of changes of parameters of lipid peroxidation process in apparently healthy people of different age periods of reproductive system formation // Bull. ESSC SB RAMS. – 2006. – № 1. – P. 119–122. (in Russian)

4. Звычайный М.А. Преждевременное старение женского организма при дефиците половых стероидов – патогенез, терапия и профилактика: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Челябинск, 2004. – 47 с.

Zvychainyi M.A. Women's micromegaly at the deficit of sex steroids – pathogenesis, therapy and prevention: abstract of medical doctor's thesis. – Chelyabinsk, 2004. – P. 47. (in Russian)

5. Иванов С.В. Менопауза – ключевой аспект старения: роль эпифиза // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20, № 4. – С. 19–24.

Ivanov S.V. Menopause is a key aspect of ageing: the role of the pineal gland // Advances of Gerontology. – 2007. – Vol. 20, N 4. – P. 19–24. (in Russian)

6. Колесникова Л.И., Ермолова Е.В., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В. и др. Характеристика процессов свободнорадикального окисления липидов у больных с наружным генитальным эндометриозом и эндометриоз-ассоциированным бесплодием // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5. – С. 47–49.

Kolesnikova L.I., Ermolova E.V., Suturina L.V., Labygina A.V. et al. Characteristic of free radical lipid peroxidation processes in patients with external genital endometriosis and endometriosis-associated infertility // Bull. ESSC SB RAMS. – 2005. – N 5. – P. 47–49. (in Russian)

7. Колесникова Л.И., Корнакова Н.В., Лабыгина А.В., Петрова В.А. и др. Состояние гормонально-метаболических процессов у женщин с поликистозом яичников и бесплодием // Бюл. СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 21–25.

Kolesnikova L.I., Kornakova N.V., Labygina A.V., Petrova V.A. et al. State of hormonal-metabolic processes in women with polycystic ovaries and infertility // Bull. SB RAMS. – 2008. – N 1. – P. 21–25. (in Russian)

8. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Солодова Е.И. и др. Состояние липидного обмена у женщин с нарушениями сна в пери- и постменопаузальном периоде // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (1). – С. 29–31.

Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V., Solodova E.I. et al. State of lipid metabolism in women with sleep disturbances in peri- and postmenopausal periods // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 3 (1). – P. 29–31. (in Russian)

9. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В., Сутурина Л.В. и др. Патогенетическая роль мелатонина при нарушениях сна у женщин климактерического периода // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 7. – С. 117–119.

Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semyonova N.V., Suturina L.V. et al. Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women // Bulletin of Experimental

Biology and Medicine. – 2013. – Vol. 156, N 7. – P. 117–119. (in Russian)

10. Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., Горбатенко Д.А., Ильин В.П. Состояние процессов перекисного окисления липидов и функциональная активность системы антиоксидантной защиты у женщин, перенесших гестоз // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 6. – С. 10–12.

Kolesnikova L.I., Protopopova N.V., Gorbatenko D.A., Iljin V.P. Status of lipid peroxidation and functional activity of antioxidant defense system in women after preeclampsia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2003. – N 6. – P. 10–12. (in Russian)

11. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В. и др. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 4. – С. 57–60.

Kolesnikova L.I., Semyonova N.V., Labygina A.V., Suturina L.V. et al. Estimation of antioxidant status in women with endocrine sterility // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 2010. – Vol. LIX, N 4. – P. 57–60. (in Russian)

12. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Осипова Е.В. и др. Состояние репродуктивного здоровья, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у подростков, проживающих в крупном промышленном центре Ангарск // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5. – С. 42–47.

Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Labygina A.V., Osipova E.V. et al. State of reproductive health, lipid peroxidation processes and antioxidant system in teenagers living in large industrial center Angarsk // Bull. ESSC SB RAMS. – 2005. – N 5. – P. 42–47. (in Russian)

13. Кормош Н.Г. Физиологическая роль активных форм кислорода (субклеточный уровень) – взгляд клинициста // Рос. биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 29–35.

Kormosh N.G. Physiological role of reactive oxygen intermediates (subcellular level) – view of the clinician // Russian Biotherapeutic Journal. – 2011. – Vol. 10, N 4. – P. 29–35. (in Russian)

14. Корнакова Н.В., Даренская М.А., Лабыгина А.В., Петрова В.А. Особенности процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у женщин с бесплодием гиперандрогенного генеза // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 75–77.

Kornakova N.V., Darenskaya M.A., Labygina A.V., Petrova V.A. Features of lipid peroxidation processes – antioxidant defense in women with sterility of hyperandrogenic genesis // Bull. ESSC SB RAMS. – 2007. – N 1. – P. 75–77. (in Russian)

15. Корнакова Н.В., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В., Петрова В.А. и др. Характеристика процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у женщин с бесплодием на фоне гиперпролактинемии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 78–80.

Kornakova N.V., Kolesnikova L.I., Labygina A.V., Petrova V.A. et al. Characteristic of lipid peroxidation processes – antioxidant defense in women with sterility

associated with hyperprolactinemia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2007. – N 1. – P. 78–80. (in Russian)

16. Корнакова Н.В. Функциональное состояние системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита у женщин с эндокринным бесплодием: автореф. ... канд. биол. наук. – Иркутск, 2008. – 22 с.

Kornakova N.V. Functional state of lipid peroxidation – antioxidant defense system in women with endocrine infertility: abstract of biological candidate's thesis. – Irkutsk, 2008. – 22 p. (in Russian)

17. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Петрова В.А., Шевырталова О.Н. и др. Изменения процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 24–27.

Madaeva I.M., Kolesnikova L.I., Petrova V.A., Shevyrtalova O.N. et al. Changes of lipid peroxidation processes and antioxidant defense system in patients with obstructive sleep apnoea syndrome // Pathological Physiology and Experimental Therapy. – 2009. – N 3. – P. 24–27. (in Russian)

18. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Солодова Е.И., Семенова Н.В. Климактерический синдром и нарушения сна // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2 (2). – С. 173–177.

Madaeva I.M., Kolesnikova L.I., Solodova E.I., Semyonova N.V. Menopausal syndrome and sleep disturbances // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 2 (2). – P. 173–177. (in Russian)

19. Мадаева И.М. Формирование адаптивных и дизадаптивных реакций метаболической системы при обструктивных нарушениях дыхания во время сна: автореф. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2009. – 42 с.

Madaeva I.M. Formation of adaptive and dysadaptive reactions of metabolic system at obstructive sleep-disordered breathing: abstract of biological doctoral thesis. – Irkutsk, 2009. – 42 p. (in Russian)

20. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А. Клиническое значение мелатонина в развитии климактерического синдрома // Климактерий. – 2011. – № 2. – С. 69–70.

Maltseva L.I. Gafarova E.A. Clinical significance of melatonin in the development of menopausal syndrome // Menopause. – 2011. – N 2. – P. 69–70. (in Russian)

21. Маслова М.Н. Молекулярные механизмы стресса // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2005. – № 11. – С. 1320–1328.

Maslova M.N. Molecular mechanisms of stress // Russian Physiological Journal named after I.M. Sechenov. – 2005. – N 11. – P. 1320–1328. (in Russian)

22. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово, 2006. – 556 с.

Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. – M.: Slovo, 2006. – 556 p. (in Russian)

23. Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 2. – С. 13–15.

Podgornova N.A., Grechkanov G.O. Indices of lipid peroxidation and antioxidant defense system as a prognostic index of the severity of menopausal syndrome // Russian Herald of Obstetrician-Gynaecologist. – 2010. – N 2. – P. 13–15. (in Russian)

24. Семенюк А.В., Колесникова Л.И., Куликов В.Ю., Неделькина С.В. и др. Метод оценки активности ферментов метаболизма лекарственных соединений // Клиническая лабораторная диагностика. – 1982. – № 10. – С. 607–609.

Semenyuk A.V., Kolesnikova L.I., Kulikov V.Yu., Nedelkina S.V. et al. Method of evaluation of activity of enzymes of drug compounds metabolism // Clinical Laboratory Diagnostics. – 1982. – N 10. – P. 607–609. (in Russian)

25. Смолянинова Ю.В., Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Петрова В.А. и др. Закономерности свободно-радикального окисления липидов в развитии адаптационной и дизадаптационной реакций у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 239–240.

Smolyaninova Yu.V., Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Petrova V.A. et al. Regularities of free-radical lipid peroxidation in the development of adaptive and dysadaptive reactions patients with obstructive sleep apnea syndrome // Bull. ESSC SB RAMS. – 2007. – N 1. – P. 239–240. (in Russian)

26. Суншева А.А., Стрижова Н.В., Носиков В.В., Коробейников А.П. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты, с климактерическим синдромом и прогнозом развития // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 33–36.

Sunshcheva A.A., Strizhova N.V., Nosikov V.V., Korobeynikov A.P. Search of association of polymorphic markers of genes encoding enzymes of antioxidant defense with menopausal syndrome and prognosis of development // Obstetrics and Gynecology. – 2008. – N 2. – P. 33–36. (in Russian)

27. Хавинсон В.Н., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. – СПб.: Наука, 2003. – 194 с.

Khavinson V.N., Barinov V.A., Arutyunyan A.V., Malinin V.V. Free-radical oxidation and ageing. – St. Petersburg: Nauka, 2003. – P. 194. (in Russian)

28. Agarwal A., Gupta S. The role of free radicals and antioxidants in female infertility and assisted reproduction // US Urology. – 2006. – P. 60–65.

29. Arora K.S., Gupta N., Singh R.A., Nagpal S. et al. Role of free radicals in menopausal distress // J. Clin. Diagn. Res. – 2009. – Vol. 3. – P. 1900–1902.

30. Bednarek-Tupikowska G. Antioxidant properties of estrogens // Gynecol. Pol. – 2002. – Vol. 73 (1). – P. 61–67.

31. Bednarek-Tupikowska G., Tworowska U., Jedrychowska I., Radomska B. et al. Effects of oestradiol and oestroprogesterin on erythrocyte antioxidative enzyme system activity in postmenopausal women // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2006. – Vol. 64 (4). – P. 463–468.

32. Caire-Juvera G., Ritenbaugh C., Wactawski-Wende J., Snetselaar L.G. et al. Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the

Women's Health Initiative Observational Study // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89. – P. 323–330.

33. Carr A.C., Zhu B.-Z., Frei B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and α -tocopherol (vitamin E) // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 349–354.

34. Chillemi R., Simpori J., Persichilli S., Minucci A. et al. Elevated levels of plasma homocysteine in postmenopausal women in Burkina Faso // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2005. – doi 10.1515/CCLM.2005.XXX.

35. Day R., Lal S.S. Supplementation effects of vitamin C and vitamin E on oxidative stress in postmenopausal diabetic women // *J. Applied Research.* – 2012. – Vol. 12 (2). – P. 108–111.

36. Delibasi T., Kockar C., Celic A., Kockar O. Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women // *Swiss Med. Wkly.* – 2006. – Vol. 136 (31). – P. 510–514.

37. Formelli F., Meneghini E., Cavadini E. Plasma retinol and prognosis of postmenopausal breast cancer patients // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18. – P. 42–48.

38. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.

39. Maggio D., Polidori C., Barabania M. Low levels of carotenoids and retinol in involution osteoporosis // *Bone.* – 2006. – Vol. 38. – P. 244–248.

40. Mata-Granados J.M., Cuenca-Acedo R., Luque de Castro M.D., Quesada Gomez J.M. Lower vitamin E serum levels are associated with osteoporosis in early postmenopausal women: a cross-sectional study. – 2013. – Vol. 31 (4). – P. 455–460.

41. Mendoza C.C., Zamarripa C.A.J. Menopause induces oxidative stress [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.5772/52082>.

42. Palan P.R., Connell K., Ramirez E., Inegbenijie C. et al. Effects of menopause and hormone replacement

therapy on serum levels of coenzyme Q10 and other lipid-soluble antioxidants // *Biofactors.* – 2005. – Vol. 25 (1 4). – P. 61–66.

43. Sanchez-Rodriguez M.A., Zacarias-Flores M., Arronte-Rosales A., Correa-Muno E. et al. Menopause as risk factor for oxidative stress // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 361–367.

44. Signorelli S.S., Neri S., Sciacchitano S., di Pino L. et al. Duration of menopause and behavior of malondialdehyde, lipids, lipoproteins and carotid wall artery intima-media thickness // *Maturitas.* – 2001. – Vol. 39. – P. 39–42.

45. Tan D.X., Manchester L.C., Terron M.P., Flores L.J. et al. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? // *J. Pineal. Res.* – 2007. – Vol. 42. – P. 28–42.

46. Valko M., Leibfritz D., Moncol D. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 44–84.

47. Vataserry G.T., Johnson G.J., Krezowski A.M. Changes in vitamin E concentrations in human plasma and platelets with age // *J. Amer. Coll. Nutr.* – 1983. – Vol. 2. – P. 369–375.

48. Vural P., Akgul C., Canbaz M. Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women // *Ann. Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 42 (3). – P. 220–223.

49. Wiacek M., Zubrzycki I.Z., Bojke O., Kim H.J. Menopause and age-driven changes in blood level of fat- and water-soluble vitamins // *Climacteric.* – 2013. – Vol. 16 (6). – P. 689–699.

50. Yochum L.A., Folsom A.R., Kushi L.H. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72. – P. 476–483.

51. Ziaei S., Kazemnejad A., Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2007. – Vol. 64 (4). – P. 204–207.

Сведения об авторах

Семёнова Наталья Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: natkor_84@mail.ru)

Information about authors

Semyonova Natalya Viktorovna – candidate of biological science, scientific officer of the laboratory reproductive pathophysiology of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Timiryasev str., 16, Irkutsk, 664003; e-mail: natkor_84@mail.ru)

Р.Н. Харламова, Н.И. Арсентьева, К.А. Апарцин

ИЗОБРЕТАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НАУЧНОГО ЦЕНТРА РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ СО РАМН (СООБЩЕНИЕ 2)

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Проведен анализ изобретательской деятельности Института травматологии и ортопедии в составе Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН. Выделены основные направления патентной работы, к которым относятся технологии тазобедренного эндопротезирования, диагностика и лечение патологии позвоночника и спинного мозга, способы управления регенерацией костной ткани и применения аутологических тканей для остеопластики, гнойная остеология, методы анестезиологического обеспечения ортопедических вмешательств, а также оценки и модулирования функционального состояния организма. Эффективность запатентованных технологий подтверждается в текущих исследованиях Центра, что позволяет транслировать их в практическое здравоохранение.

Ключевые слова: изобретательство, патент, травматология и ортопедия, протезирование тазобедренного сустава, вертебрология, остеопластика, диагностика, способы лечения, остеомиелит, гнойная остеология, регенерация, анестезиологическое обеспечение, функциональное состояние организма

INVENTIVE WORK OF SCIENTIFIC CENTER OF RECONSTRUCTIVE AND RESTORATIVE SURGERY SB RAMS (REPORT 2)

R.N. Kharlamova, N.I. Arsentjeva, K.A. Apartsin

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The article presents the analysis of the inventive work of the Institute of Traumatology and Orthopaedics being a part of the Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS. Main directions of patent work including hip replacement technologies, diagnostics and treatment of spine and spinal cord pathologies, methods of managing bone tissue regeneration and of using autologous tissues for osteoplasty, septic osteology, anesthetic management techniques in orthopedic surgery and also of evaluation and modulation of functional state of organism were marked. The effectiveness of patented technologies is proved in the current researches of the Center that allows to transmit them into practical health care.

Key words: invention, patent, traumatology and orthopedics, total hip replacement, vertebrology, osteoplasty, osteomyelitis, diagnostics, methods of treatment, septic osteology, regeneration, anesthetic management, functional state of organism

Высокий научно-технический уровень объектов интеллектуальной собственности и их актуальность во многом определяются состоянием и развитием творческого потенциала в стенах старейшего института травматологии и ортопедии, который в настоящее время входит в состав ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН. Интеллектуальные достижения являются неотъемлемой частью научно-исследовательской деятельности, что в значительной мере влияет на повышение качества лечения больных с заболеваниями опорно-двигательной системы.

Институт травматологии и ортопедии, исторически был сосредоточен на протезировании крупных суставов, прежде всего, тазобедренного, что нашло закономерное отражение в патентной работе с 80-х годов [4, 5, 12, 45, 46, 47, 48, 52]. Авторскими свидетельствами и патентами Российской Федерации защищены научные разработки по лечению тяжелой патологии тазобедренного сустава, требующей тотальной его замены. Создание новых технологий оперативного лечения и вспомогательного инструментария было направлено на сохранно-корректирующее воздействие при условии анализа и учета индивидуальных особенностей пациента.

В Институте на протяжении многих лет занимались патологией позвоночника, в том числе и сколиотической болезнью. Учеными Института были разработаны как технологии лечения, так и инструментарий, позволяющий выполнять оперативные вмешательства [3, 6, 8, 9, 10, 15].

Традиционно сильным направлением изобретательской деятельности является гнойная остеология, преимущественно сконцентрированная на проблеме локального [16, 20, 21, 26] и системного [34, 36, 37, 38, 39, 40] лечения хронического посттравматического остеомиелита.

Системная коррекция процессов нарушенной регенерации в условиях патологии опорно-двигательной системы была разработана сотрудниками Института травматологии и ортопедии в серии патентов, касающихся способов лечения ложных суставов [17, 41], костных кист [18, 19], а также технологии применения аутологичного материала для остеопластики [7, 11].

Выполнялись экспериментальные и теоретические исследования различных вариантов чрескостного остеосинтеза и способов замещения дефектов длинных костей. Определены оптимальные биомеханические условия формирования и перестройки новообразованной костной ткани, частично васкуляризированных пересаженных костных транс-

плантатов. Сформулированы клинико-рентгено-радиологические и морфологические критерии оценки репаративного процесса при компрессионно-дистракционном остеосинтезе. Впервые предложена рациональная лечебная тактика замещения дефектов длинных костей, исключающая риск осложнений при значительном уменьшении сроков лечения. Комплексный подход к проблеме управляемого остеогенеза защищен авторскими свидетельствами СССР и патентами Российской Федерации, а также детально представлен в монографиях [1, 2, 14, 25, 31, 35].

Результаты научных исследований внедрены в практическое здравоохранение и широко применяются при лечении заболеваний костно-суставной системы в Иркутской области, Амурском и Ставропольском краях, за пределами России: Китай, Япония, Польша и в других регионах.

В настоящее время сотрудниками Центра продолжается изучение новых технологий чрескостного остеосинтеза [23, 24, 42, 43, 44, 56, 57, 58].

Выполнение разнообразных вмешательств на органах опорно-двигательной системы явилось основанием для разработки технологий обезболивания и интенсивной терапии, некоторые из которых оказались приоритетными [22, 27, 28, 29, 30, 32].

Но основная изобретательская деятельность была сосредоточена на разработке устройств для оценки и коррекции функционального состояния [33, 49, 50, 51, 53, 54, 55], что заложено в основу реконструктивной и восстановительной хирургии – основного направления деятельности Центра

Большая часть созданных технологий лечения, диагностики заболеваний опорно-двигательного аппарата и приборов для их осуществления успешно применялась в клинической практике. Для получения разрешения на промышленное освоение ряда изделий Института были подготовлены документы в соответствии с ГОСТ 15.013-86 и направлены в Комитет по новой медицинской технике при МЗ СССР, и наши предложения были рекомендованы к промышленному освоению. Также были подготовлены опытные и выставочные образцы наиболее эффективных для практического здравоохранения изобретений.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Барабаш А.П. Чрескостный остеосинтез при замещении дефектов длинных костей. – Иркутск, 1995. – 208 с.
Barabash A.P. Transosseous osteosynthesis at long bone defect replacement. – Irkutsk, 1995. – 208 p. (in Russian)
2. Барабаш А.П., Соломин Л.Н. Комбинированный напряженный остеосинтез. – Благовещенск, 1992. – 76 с.
Barabash A.P., Solomin L.N. Combines strained osteosynthesis. – Blagoveshchensk, 1992. – 76 p. (in Russian)
3. Дистрактор позвоночника: А.С. 1225562 СССР; МКИ А61В 17/60 / Копылов В.С.; заявитель и патентообладатель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3758166/28-14; заявл. 02.07.1984; опубл. 23.04.1986, Бюл. № 15. – 5 с.

Spine distractor: Inventor's Certificate 1225562 USSR; Int. Cl. A61B 17/60 / Kopylov V.S.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 3758166/28-14; date of filing 02.07.1984; date of publishing 23.04.1986, Bul. № 15. – 5 p. (in Russian)

4. Искусственный тазобедренный сустав: пат. 1449122 Рос. Федерация; МКИ А61F 2/23 / Шендеров В.А.; заявитель и патентообладатель Шендеров Владимир Александрович. – № 4103596/28-13; заявл. 26.04.1982; опубл. 30.08.1985, Бюл. № 32. – 5 с.

Artificial hip joint: Patent RU 1449122; Int. Cl. A61F 2/23 / Shenderov V.A.; proprietor Shenderov Vladimir Alexandrovich. – № 4103596/28-13; date of filing 26.04.1982; date of publishing 30.08.1985, Bul. N 32. – 5 p. (in Russian)

5. Ортопедический кондуктор: пат. 1445718 Рос. Федерация; МКИ А61 В 17/58 / Клименко Г.С., Лоншаков А.А., Клименко И.Г.; заявители и патентообладатели Клименко Г.С., Лоншаков А.А., Клименко И.Г. – № 4227974/28-14; заявл. 13.04.1987; опубл. 23.12.1988, Бюл. № 47. – 5 с.

Orthopedic conductor: Patent RU 1445718; Int. Cl. A61 B 17/58 / Klimenko G.S., Lonshakov A.A., Klimenko I.G.; proprietors Klimenko G.S., Lonshakov A.A., Klimenko I.G. – № 4227974/28-14; date of filing 13.04.1987; date of publishing 23.12.1988, Bul. N 47. – 5 p. (in Russian)

6. Способ анатомического вскрытия позвоночного канала: А.С. 1204202 СССР; МКИ А61В 17/56 / Шендерова Е.А.; заявитель и патентообладатель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3762075/28-14; заявл. 11.07.1984; опубл. 15.01.1986, Бюл. № 2. – 4 с.

Method of anatomic opening of canalis vertebralis: Inventor's Certificate 1204202 USSR; Int. Cl. A61B 17/56 / Shenderova E.A.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 3762075/28-14; date of filing 11.07.1984; date of publishing 15.01.1986, Bul. N 2. – 4 p. (in Russian)

7. Способ взятия аутоотрансплантата для костной аутопластики: пат. 2166296 Рос. Федерация; МКИ А61В 17/56 / Барабаш А.П., Барабаш А.А., Пусева М.Э.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 99111391/14; заявл. 26.05.1999; опубл. 10.05.2001, Бюл. № 13. – 10 с.

Method of taking autotransplant for bone autoplasmic transplantation: Patent RU 2166296; Int. Cl. A61B 17/56 / Barabash A.P., Barabash A.A., Puseva M.E.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 99111391/14; date of filing 26.05.1999; date of publishing 10.05.2001, Bul. N 13. – 10 p. (in Russian)

8. Способ восстановления двигательной активности при заболеваниях и повреждениях спинного мозга: А.С. 1627187 СССР; МКИ А61N 1/18 / Бутуханов В.В.; заявитель и патентообладатель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3942994/14; заявл. 01.07.1985; опубл. 15.02.1991, Бюл. № 6. – 8 с.

Method of restoration of motion activity at the spinal pathologies and injuries: Inventor's Certificate 1627187 USSR; Int. Cl. A61N 1/18 / Butukhanov V.V.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics.

dics. – № 3942994/14; date of filing 01.07.1985; date of publishing 15.02.1991, Bul. N 6. – 8 p. (in Russian)

9. Способ диагностики повреждений спинного мозга: А.С. 1389749 СССР; МКИ А61В 5/00 / Бутуханов В.В., Дубешко В.Р.; заявитель и патентообладатель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3679481/28-14; заявл. 26.12.1983; опубл. 23.04.1988, Бюл. № 15. – 6 с.

Method of diagnostics of spinal cord injuries: Inventor's Certificate 1389749 USSR; Int. Cl. A61B 5/00 / Butukhanov V.V., Dubeshko V.R.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 3679481/28-14; date of filing 26.12.1983; date of publishing 23.04.1988, Bul. N 15. – 6 p. (in Russian)

10. Способ заднего спондилодеза: А.С. 1674821 СССР; МКИ А61В 17/56 / Копылов В.С., Шапурма Д.Г.; заявитель и патентообладатель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. Вост.-Сиб. филиала СО АМН СССР. – № 4684565/14; заявл. 26.04.1989; опубл. 07.09.1991, Бюл. № 33. – 4 с.

Method of posterior spinal fusion: Inventor's Certificate 1674821 USSR; Int. Cl. A61B 17/56 / Kopylov V.S., Shapurma D.G.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics of Eastern Siberian Branch SB AMS USSR. – № 4684565/14; date of filing 26.04.1989; date of publishing 07.09.1991, Bul. N 33. – 4 p. (in Russian)

11. Способ замещения дефекта длинной кости: пат. 2164388 Рос. Федерация; МКИ А61В 17/56 / Барабаш А.П., Соломин Л.Н., Барабаш Ю.А.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 99100217/14; заявл. 10.01.1999; опубл. 27.11.2000, Бюл. № 33. – 12 с.

Method of replacement of long bone defect: Patent RU 2164388; Int. Cl. A61B 17/56 / Barabash A.P., Solomin L.N., Barabash Yu.A.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 99100217/14; date of filing 10.01.1999; date of publishing 27.11.2000, Bul. N 33. – 12 p. (in Russian)

12. Способ имплантации протеза вертлужной впадины с лопастями на сферической поверхности: А.С. 1225552 СССР; МКИ А61В 17/56 / Шендеров В.А.; заявитель и патентообладатель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3276642/28-14; заявл. 28.01.1981; опубл. 23.04.1986, Бюл. № 15. – 4 с.

Method of implantation of acetabulum prosthesis cup with lobes on spherical surface: Inventor's Certificate 1225552 USSR; Int. Cl. A61B 17/56 / Shenderov V.A.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 3276642/28-14; date of filing 28.01.1981; date of publishing 23.04.1986, Bul. N 15. – 4 p. (in Russian)

13. Способ контроля темпа distraction в очаге костеобразования: пат. 2457777 Рос. Федерация: МПК А61В 5/01, А61В 5/053 / Леонова С.Н., Камека А.Л., Цысляк Е.С., Харламова Р.Н.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 2010132332/14; заявл. 02.08.2010; опубл. 10.08.2012, Бюл. № 22. – 18 с.

Method of control of speed of distraction in osteogenesis focus: Patent RU 2457777; Int. Cl. A61B 5/01, A61B 5/053 / Leonova S.N., Kameka A.L., Tsyslyak E.S., Kharlamova R.N.; proprietor SCRRS SB RAMS. –

№ 2010132332/14; date of filing 02.08.2010; date of publishing 10.08.2012, Bul. N 22. – 18 p. (in Russian)

14. Способ коррекции порочного положения нижней конечности: пат. 2192800 Рос. Федерация: МКИ А61В 17/56 / Барабаш А.П., Васильев В.Ю., Барабаш А.А.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 2000106199/14; заявл. 13.03.2000; опубл. 20.11.2002, Бюл. № 32. – 11 с.

Method of correction of vicious position of lower limb: Patent RU 2192800; Int. Cl. A61B 17/56 / Barabash A.P., Vasilyev V.Yu., Barabash A.A.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 2000106199/14; date of filing 13.03.2000; date of publishing 20.11.2002, Bul. N 32. – 11 p. (in Russian)

15. Способ лечения больных с последствиями повреждения спинного мозга: А.С. 1512625 СССР; МКИ А61Н 1/36 / Бутуханов В.В., Каурова Л.В., Мусихин В.Н.; заявитель и патентообладатель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 4287782/28-14; заявл. 21.07.1987; опубл. 07.10.1989, Бюл. № 37. – 6 с.

Method of treatment of patients with consequences of spinal cord injuries: Inventor's Certificate. 1512625 USSR; Int. Cl. A61N 1/36 / Butukhanov V.V., Kaurova L.V., Musikhin V.N.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 4287782/28-14; date of filing 21.07.1987; date of publishing 07.10.1989, Bul. N 37. – 6 p. (in Russian)

16. Способ лечения больных хроническим остеомиелитом: А.С. 1671322 СССР; МКИ А61Н 1/32 / Бутуханов В.В., Виноградов В.Г., Ипполитова Е.Г.; заявитель и патентообладатель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 4482343/14; заявл. 29.06.1988; опубл. 23.08.1991, Бюл. № 31. – 5 с.

Method of treatment of patients with chronic osteomyelitis: Inventor's Certificate 1671322 USSR; Int. Cl. A61N 1/32 / Butukhanov V.V., Vinogradov V.G., Ippolitova E.G.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 4482343/14; date of filing 29.06.1988; date of publishing 23.08.1991, Bul. № 31. – 5 p. (in Russian)

17. Способ лечения длительно срастающихся переломов и ложных суставов длинных костей: пат. 2181267 Рос. Федерация: МКИ А61В 17/56 / Барабаш Ю.А., Барабаш А.П.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 99105382/14; заявл. 18.03.1999; опубл. 20.04.2002, Бюл. № 11. – 9 с.

Method of treatment of long healing fractures and false joints of long bones: Patent RU 2181267; Int. Cl. A61B 17/56 / Barabash Yu.A., Barabash A.P.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 99105382/14; date of filing 18.03.1999; date of publishing 20.04.2002, Bul. N 11. – 9 p. (in Russian)

18. Способ лечения костных кист и устройство для его осуществления: пат. 2160060 Рос. Федерация: МКИ А61В 17/56, 17/62 / Барабаш А.П., Соломин Л.Н., Ерусалимцев А.В.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 97100531/14; заявл. 16.01.1997; опубл. 10.12.2000, Бюл. № 34. – 15 с.

Method of treatment of bone cysts and device for its realization: Patent RU 2160060: Int. Cl. A61B 17/56, 17/62 / Barabash A.P., Solomin L.N., Yerusalimtshev A.V.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 97100531/14; date of filing 16.01.1997; date of publishing 10.12.2000, Bul. N 34. – 15 p. (in Russian)

19. Способ лечения костных кист: пат. 2160061 Рос. Федерация: МКИ А61В 17/56, А61Р 19/08 / Барабаш А.П., Пичугина У.В., Алексеева Н.В.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 97121914/14; заявл. 30.12.1997; опубл. 10.12.2000, Бюл. № 34. – 12 с.

Method of treatment of bone cysts: Patent RU 2160061: Int. Cl. A61B 17/56, A61P 19/08 / Barabash A.P., Pichugina U.V., Alekseeva N.V.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 97121914/14; date of filing 30.12.1997; date of publishing 10.12.2000, Bul. N 34. – 12 p. (in Russian)

20. Способ лечения несросшихся переломов и ложных суставов костей голени, осложненных хроническим травматическим остеомиелитом: пат. 2311144 Рос. Федерация: МПК А61В 17/56 / Данилов Д.Г., Леонова С.Н., Рехов А.В.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 2005111540/14; заявл. 18.04.2005; опубл. 27.11.2007, Бюл. № 33. – 14 с.

Method of treatment of ununited fractures and false joints of shin bones complicated by chronic traumatic osteomyelitis: Patent RU 2311144: Int. Cl. A61B 17/56 / Danilov D.G., Leonova S.N., Rekhov A.V.; proprietor SCRRS SB RAMS. – № 2005111540/14; date of filing 18.04.2005; date of publishing 27.11.2007, Bul. N 33. – 14 p. (in Russian)

21. Способ лечения остеомиелита: А.С. 1113093 СССР: МКИ А61В 10/00 / Житницкий Р.Е., Ерофеева Н.И., Бадмаин Э.Ч., Виноградов В.Г., Лебедев В.Ф.; заявитель и патентообладатель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3346197/28-13; заявл. 10.07.1981; опубл. 15.09.1984, Бюл. № 34. – 4 с.

Method of treatment of osteomyelitis: Inventor's Certificate 1113093 USSR: Int. Cl. A61B 10/00 / Zhitnitskiy R.E., Erofeeva N.I., Badmain E.Ch., Vinogradov V.G., Lebedev V.F.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 3346197/28-13; date of filing 10.07.1981; date of publishing 15.09.1984, Bul. N 34. – 4 p. (in Russian)

22. Способ лечения отморожения нижних конечностей: пат. 2192895 Рос. Федерация: МКИ А61М 25/01 / Бочаров С.Н., Лоскутников А.Ф.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 99111390/14; заявл. 26.05.1999; опубл. 20.11.2002, Бюл. № 32. – 8 с.

Method of treatment of freezing injury of lower extremities: Patent RU 2192895: Int. Cl. A61M 25/01 / Bocharov S.N., Loskutnikov A.F.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 99111390/14; date of filing 26.05.1999; date of publishing 20.11.2002, Bul. N 32. – 8 p. (in Russian)

23. Способ лечения переломов проксимального конца плечевой кости: пат. 2242187 Рос. Федерация: МПК А61В17/56 / Ткаченко А.В., Васильев В.Ю., Пусе-

ва М.Э., Зедгенидзе И.В. – № 2003102553/14; заявл. 30.01.2003; опубл. 20.12.2004, Бюл. № 36. – 5 с.

Method of treatment of fractures of proximal end of humerus: Patent RU 2242187: Int. Cl. A61B17/56 / Tkachenko A.V., Vasilyev V.Yu., Puseva M.E., Zedgenidze I.V. – № 2003102553/14; date of filing 30.01.2003; date of publishing 20.12.2004, Bul. N 36. – 5 p. (in Russian)

24. Способ лечения повреждений предплечья: пат. 2373916 Рос. Федерация: МПК А61Н39/00 А61В 17/56 / Пусева М.Э., Соломин Л.Н., Верхозина Т.К., Михайлов И.Н.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 2008100557/14; заявл. 09.01.2008; опубл. 27.11.2009, Бюл. № 32. – 4 с.

Method of treatment of forearm injuries: Patent RU 2373916: Int. Cl. A61N39/00 A61B 17/56 / Puseva M.E., Solomin L.N., Verkhovina T.K., Mikhaylov I.N.; proprietor SCRRS SB RAMS. – № 2008100557/14; date of filing 09.01.2008; date of publishing 27.11.2009, Bul. N 32. – 4 p. (in Russian)

25. Способ лечения фантомных болей: пат. 2160063 Рос. Федерация: МКИ А61В 17/56 / Барабаш А.П., Барабаш Ю.А.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 98121924/14; заявл. 03.12.1998; опубл. 10.12.2000, Бюл. № 34. – 10 с.

Method of treatment of phantom-limb pains: Patent RU 2160063: Int. Cl. A61B 17/56 / Barabash A.P., Barabash Yu.A.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 98121924/14; date of filing 03.12.1998; date of publishing 10.12.2000, Bul. N 34. – 10 p. (in Russian)

26. Способ лечения хронического посттравматического остеомиелита бедра с поражением костномозгового канала от проксимального до дистального эпифиза при сросшемся переломе бедра: пат. 1718870 Рос. Федерация: МКИ А61В 17/56 / Виноградов В.Г., Шапурма Д.Г., Житницкий Р.Е., Данилов Д.Г.; заявитель Ин-т травм. и ортоп. Вост.-Сиб. филиала СО РАМН. – № 4666117/14; заявл. 24.03.1989; опубл. 15.03.1992, Бюл. № 10. – 4 с.

Method of treatment of chronic posttraumatic hip osteomyelitis with bone-marrow canal involvement from proximal to distal epiphyse at united hip fracture: Patent RU 1718870: Int. Cl. A61B 17/56 / Vinogradov V.G., Shapurma D.G., Zhitnitskiy R.E., Danilov D.G.; proprietor Institute of Traumatology and Orthopedics of Eastern Siberian Branch SB RAS. – № 4666117/14; date of filing 24.03.1989; date of publishing 15.03.1992, Bul. N 10. – 4 p. (in Russian)

27. Способ обезболивания в послеоперационном периоде: пат. 2192859 Рос. Федерация: МКИ А61К 31/41, А61Р 25/04, А61М 19/00 / Мышков Г.А., Бочаров С.Н., Тетерина И.П.; заявитель и патентообладатель Мышков Геннадий Анатольевич. – № 99108221/14; заявл. 14.04.1999; опубл. 20.11.2002, Бюл. № 32. – 10 с.

Method of anaesthesia in postoperative period: Patent RU 2192859: Int. Cl. A61K 31/41, A61P 25/04, A61M 19/00 / Myshkov G.A., Bocharov S.N., Teterina I.P.; proprietor Myshkov Gennadiy Anatolievich. – № 99108221/14; date of filing 14.04.1999; date of publishing 20.11.2002, Bul. N 32. – 10 p. (in Russian)

28. Способ обезболивания при оперативном лечении дискогенного пояснично-крестцового радикулита: пат. 2248814 Рос. Федерация: МКИ А61М19/00 / Бочаров С.Н., Сороковиков В.А., Плахотина Е.Н.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 2003109763/14, заявл. 07.04.2003; опубл. 27.03.2005.

Method of anaesthesia at operative treatment of diskogenic lumbosacral radiculitis: Patent RU 2248814: Int. Cl. A61M19/00 / Bocharov S.N., Sorokovikov V.A., Plakhotina E.N.; proprietor SCRRS SB RAMS. – № 2003109763/14, date of filing 07.04.2003; date of publishing 27.03.2005. (in Russian)

29. Способ обезболивания при оперативном лечении заболеваний и повреждений пояснично-крестцового отдела позвоночника: пат. 2259201 Рос. Федерация: МКИ А61К31/4468, А61К31/167, А61К31/135, А61Р23/00 / Бочаров С.Н., Сороковиков В.А., Плахотина Е.Н.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 2003115577/14, заявл. 26.05.2003; опубл. 27.08.2005.

Method of anaesthesia at operative treatment of diseases and injuries of lumbosacral region of spine: Patent RU 2259201: Int. Cl. A61K31/4468, A61K31/167, A61K31/135, A61P23/00 / Bocharov S.N., Sorokovikov V.A., Plakhotina E.N.; proprietor. – № 2003115577/14, date of filing 26.05.2003; date of publishing 27.08.2005. (in Russian)

30. Способ обезболивания при оперативном лечении повреждений и заболеваний нижних конечностей: пат. 2219918 Рос. Федерация: МКИ А61К31/167, А61К31/4168, А61Р23/00 / Бочаров С.Н., Мышков Г.А., Лебедь М.Л.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 2001103463/14; заявл. 05.02.2001; опубл. 27.12.2003.

Method of anaesthesia at operative treatment of injuries and diseases of lower extremities: Patent RU 2219918 / Bocharov S.N., Myshkov G.A., Lebed M.L.; proprietor SCRRS SB RAMS. – № 2001103463/14; date of filing 05.02.2001; date of publishing 27.12.2003. (in Russian)

31. Способ определения жесткости фиксации костных отломков при лечении больных в условиях чрескостного остеосинтеза: пат. 2163779 Рос. Федерация: МКИЗ А61 В5/00, 5/04, 5/0402 / Барабаш А.П., Барабаш И.В., Барабаш Ю.А.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 99102040/14; заявл. 02.02.1999; опубл. 10.03.2001, Бюл. № 7. – 19 с., 14 ил.

Method of determination of setup stiffness of bone fragments at the treatment of patients in the conditions of transosseous osteosynthesis: Patent RU 2163779: Int. Cl. A61 B5/00, 5/04, 5/0402 / Barabash A.P., Barabash I.V., Barabash Yu.A.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 99102040/14; date of filing 02.02.1999; date of publishing 10.03.2001, Bul. N 7. – 19 p., 14 il. (in Russian)

32. Способ определения послеоперационной кровопотери: пат. 2191383 Рос. Федерация: МКИЗ G 01 N 33/483, 33/49 / Барабаш А.П., Родионова Л.В., Барабаш И.В.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО

РАМН. – № 2000101197/14; заявл. 14.01.2000; опубл. 20.10.2002, Бюл. № 29. – 14 с., 2 ил.

Method of determination of postoperative blood loss: Patent RU 2191383: Int. Cl. G 01 N 33/483, 33/49 / Barabash A.P., Rodionova L.V., Barabash I.V.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 2000101197/14; date of filing 14.01.2000; date of publishing 20.10.2002, Bul. N 29. – 14 p., 2 il. (in Russian)

33. Способ определения функционального состояния человека: АС 1391624 СССР: МКИЗ А 61 В 10/00 / Бутуханов В.В., Арсентьева Н.И., Соболев С.Т.; заявитель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3818337/28-14; заявл. 29.11.1984; опубл. 30.04.1988, Бюл. № 16. – 8 с.

Method of determination functional state of organism: Inventor's Certificate 1391624 USSR: Int. Cl. A 61 B 10/00 / Butukhanov V.V., Arsentyeva N.I., Soboler S.T.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 3818337/28-14; date of filing 29.11.1984; date of publishing 30.04.1988, Bul. N 16. – 8 p. (in Russian)

34. Способ определения целесообразности проведения экстракорпоральной иммунокоррекции с использованием аутоэритроцитов, нагруженных тималином: пат. 2177156 Рос. Федерация: МКИЗ G 01 N 33/53, А 61 К 35/18 / Кирдей Е.Г., Дмитриева Л.А., Белохвостикова Т.С.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 99125851/14; заявл. 07.12.1999; опубл. 20.12.2001, Бюл. № 35. – 9 с.

Method of determination of reasonability of realization of extracorporeal immunocorrection with use of autoerythrocytes, loaded with Thymalinum: Patent RU2177156: Int. Cl. G 01 N 33/53, A 61 K 35/18 / Kirdsey E.G., Dmitrieva L.A., Belokhvostikova T.S.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 99125851/14; date of filing 07.12.1999; date of publishing 20.12.2001, Bul. N 35. – 9 p. (in Russian)

35. Способ остеосинтеза диафизарных переломов костей голени: пат. 2062611 Рос. Федерация: МКИ А61 В17/56 / Барабаш А.П., Гордиенко В.П., Соломин Л.Н., Тишков Н.В., Шевченко В.В.; заявители и патентообладатели Барабаш А.П., Гордиенко В.П., Соломин Л.Н., Тишков Н.В., Шевченко В.В. – № 5066766/14; заявл. 17.07.1992, опубл. 27.06.1996.

Method of osteosynthesis of shaft fracture of shin bones: Patent RU 2062611: Int. Cl. A61 B17/56 / Barabash A.P., Gordienko V.P., Solomin L.N., Tishkov N.V., Shevchenko V.V.; proprietors Barabash A.P., Gordienko V.P., Solomin L.N., Tishkov N.V., Shevchenko V.V. – № 5066766/14; date of filing 17.07.1992, date of publishing 27.06.1996. (in Russian)

36. Способ прогнозирования замедленного сращения переломов костей голени, осложненных хроническим остеомиелитом: пат. 2309667 Рос. Федерация: МКИ А61В5/0295, А61В6/00 / Леонова С.Н., Рехов А.В., Цысляк Е.С., Данилов Д.Г.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 2005103064/14; заявл. 07.02.2005, опубл. 10.11.2007.

Method of prediction of slow healing of shin bone fractures complicated with chronic osteomyelitis: Patent

RU 2309667: Int. Cl. A61B5/0295, A61B6/00 / Leonova S.N., Rekhov A.V., Tsyslyak E.S., Danilov D.G.; proprietor SCRRS SB RAMS. – № 2005103064/14; date of filing 07.02.2005, date of publishing 10.11.2007. (in Russian)

37. Способ прогнозирования развития нарушений репаративной регенерации костной и окружающих мягких тканей у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата: пат. 2300316 Рос. Федерация: МПК А61В6/00, А61В10/00, G01N33/48 / Белохвостикова Т.С., Леонова С.Н., Винник Ю.С., Михалевич И.М.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 2005123574/14; заявл. 25.07.2005, опубл. 20.09.2007, Бюл. № 26. – 13 с.

Method of prediction of disorders of reparative regeneration of bone and surrounding soft tissues in patients with musculoskeletal system disorders: Patent RU 2300316: Int. Cl. A61B6/00, A61B10/00, G01N33/48 / Belokhvostikova T.S., Leonova S.N., Vinnik Yu.S., Mikhalevich I.M.; proprietor SCRRS SB RAMS. – № 2005123574/14; date of filing 25.07.2005, date of publishing 20.09.2007, Bul. N 26. – 13 p. (in Russian)

38. Способ прогнозирования развития остеомиелита: пат. 2279081 Рос. Федерация / Родионова Л.В., Леонова С.Н.: МКИ 7 G 01 N 33/49, 33/573; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 2003135474/14; заявл. 04.12.2003, опубл. 27.06.2008, Бюл. № 18. – 6 с.

Method of prediction of development of osteomyelitis: Patent RU 2279081: Int. Cl. 7 G 01 N 33/49, 33/573 / Rodionova L.V., Leonova S.N.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 2003135474/14; date of filing 04.12.2003, date of publishing 27.06.2008, Bul. N 18. – 6 p. (in Russian)

39. Способ прогнозирования регенерации костной ткани больных остеомиелитом при дистракционном остеосинтезе: пат. 2279086 Рос. Федерация: МПК 7 G 01 N 33/53 / Леонова С.Н., Белохвостикова Т.С., Золотарев А.В.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 2004123038/14; заявл. 27.04.2004, опубл. 27.06.2006, Бюл. № 18. – 15 с.: 9 ил.

Method of prediction of regeneration of bone tissue of osteomyelitis patients at distraction osteosynthesis: Patent RU 2279086: Int. Cl. 7 G 01 N 33/53 / Leonova S.N., Belokhvostikova T.S., Zolotarev A.V.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 2004123038/14; date of filing 27.04.2004, date of publishing 27.06.2006, Bul. N 18. – 15 p.: 9 il. (in Russian)

40. Способ прогнозирования регенерации костной ткани: пат. 2238039 Рос. Федерация: МКИ 7 А 61 В 8/00 / Леонова С.Н., Новичкова Т.В.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 2001117559/14; заявл. 22.06.2001, опубл. 20.10.2004, Бюл. № 29. – 30 с.: 20 ил.

Method of prediction of bone tissue regeneration: Patent RU 2238039: Int. Cl. 7 A 61 B 8/00 / Leonova S.N., Novichkova T.V.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 2001117559/14; date of filing 22.06.2001, date of publishing 20.10.2004, Bul. N 29. – 30 c.: 20 il. (in Russian)

41. Способ прогнозирования формирования ложного сустава: пат. 2236683 Рос. Федерация: МКИ 7 G 01 N 33/53 / Белохвостикова Т.С., Леонова С.Н., Гаврилова Е.Ю., Промтов М.В., Данилов Д.Г.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 2002113408/14; заявл. 22.05.2002, опубл. 20.09.2004, Бюл. № 26. – 19 с.: 8 ил.

Method of prediction of false joint formation: Patent RU 2236683: Int. Cl. 7 G 01 N 33/53 / Belokhvostikova T.S., Leonova S.N., Gavrilova E.Yu., Promtov M.V., Danilov D.G.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 2002113408/14; date of filing 22.05.2002, date of publishing 20.09.2004, Bul. N 26. – 19 p.: 8 il. (in Russian)

42. Способ чрескостного остеосинтеза диафизарных повреждений костей предплечья и аппарат для его осуществления: пат. 2328242 Рос. Федерация: МПК А 61 В 17/66 / Пусева М.Э., Гришин М.М., Корзун А.Н., Михайлов И.Н.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 2005125886/14; заявл. 15.08.2005, опубл. 10.07.2008, Бюл. № 19. – 11 с.: 7 ил.

Method of transosseous osteosynthesis of shaft injuries of forearm bones and device for its realization: Patent RU 2328242: Int. Cl. A 61 B 17/66 / Puseva M.E., Grishin M.M., Korzun A.N., Mikhaylov I.N.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 2005125886/14; date of filing 15.08.2005, date of publishing 10.07.2008, Bul. N 19. – 11 p.: 7 il. (in Russian)

43. Способ чрескостного остеосинтеза костей предплечья с сохранением функции ротации: пат. 2328233 Рос. Федерация: МКИ А61В17/56 / Соломин Л.Н., Кулеш П.Н., Пусева М.Э.; заявитель и патентообладатель РосНИИТО. – № 2006132577/14; заявл. 11.09.2006; опубл. 10.07.2008.

Method of transosseous osteosynthesis of forearm bones without sacrificing rotation function: Patent RU 2328233: Int. Cl. A61B17/56 / Solomin L.N., Kulesh P.N., Puseva M.E.; proprietor Russian Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 2006132577/14; date of filing 11.09.2006; date of publishing 10.07.2008. (in Russian)

44. Способ чрескостного остеосинтеза переломовывихов костей предплечья типа Монтеджа и аппарат для его осуществления: пат. 2324448 Рос. Федерация: МПК А 61 В 17/58, 17/60 / Пусева М.Э., Михайлов И.Н., Гришин М.М., Корзун А.Н.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч. центр реконстр. и восстанов. хирургии ВСНЦ СО РАМН. – № 2006105984/14; заявл. 28.02.2006; опубл. 20.05.2008, Бюл. № 14. – 15 с.: 7 ил.

Method of transosseous osteosynthesis of Monteggia's dislocation-fractures of forearm and device for its realization: Patent RU 2324448: Int. Cl. A 61 B 17/58, 17/60 / Puseva M.E., Mikhaylov I.N., Grishin M.M., Korzun A.N.; proprietor Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS. – № 2006105984/14; date of filing 28.02.2006; date of publishing 20.05.2008, Bul. N 14. – 15 c.: 7 il. (in Russian)

45. Способ эндопротезирования тазобедренного сустава: АС 1066570 СССР: МКИ 3 А 61 В 17/00 / Шен-

деров В.А.; заявитель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3399425/28-13; заявл. 22.02.1982; опубл. 15.01.1984, Бюл. № 2. – 4 с.

Method of hip replacement: Inventor's Certificate 1066570 USSR: Int. Cl. 3 A 61 B 17/00 / Shenderov V.A.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 3399425/28-13; date of filing 22.02.1982; date of publishing 15.01.1984, Bul. N 2. – 4 p. (in Russian)

46. Способ эндопротезирования тазобедренного сустава: АС 888954 СССР: МКИ 3 А 61 В 17/00 / Шендеров В.А., Шапурма Д.Г.; заявитель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 2890166/28-13; заявл. 04.03.1980; опубл. 15.12.1981, Бюл. № 46. – 4 с.

Method of hip replacement: Inventor's Certificate 888954 USSR: Int. Cl. 3 A 61 B 17/00 / Shenderov V.A., Shapurma D.G.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 2890166/28-13; date of filing 04.03.1980; date of publishing 15.12.1981, Bul. N 46. – 4 p. (in Russian)

47. Способ эндопротезирования тазобедренного сустава при высоких смещениях бедра: АС 1228840 СССР: МКИ 3 А 61 В 17/56 / Шендеров В.А.; заявитель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3686170/28-14; заявл. 05.01.1984; опубл. 07.05.1986, Бюл. № 17. – 5 с.

Method of hip replacement at high adjustment of hip: Inventor's Certificate 1228840 USSR: Int. Cl. 3 A 61 B 17/56 / Shenderov V.A.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 3686170/28-14; date of filing 05.01.1984; date of publishing 07.05.1986, Bul. N 17. – 5 p. (in Russian)

48. Способ эндопротезирования тазобедренного сустава эндопротезом Сиваша: АС 1066569 СССР: МКИ 3 А 61 В 17/00 / Шендеров В.А.; заявитель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3394690/28-13; заявл. 08.02.1982; опубл. 15.01.1984, Бюл. № 2. – 5 с.

Method of hip replacement by Sivash's endoprosthesis: Inventor's Certificate 1066569 USSR: Int. Cl. 3 A 61 B 17/00 / Shenderov V.A.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 3394690/28-13; date of filing 08.02.1982; date of publishing 15.01.1984, Bul. N 2. – 5 p. (in Russian)

49. Устройство для исследования проприоцептивных рефлексов: АС 904665 СССР: МКИ 3 А 61 В 5/10, 5/16 / Бутуханов В.В., Соболев С.Т., Масаков Л.В., Ерофеева Н.И.; заявитель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 2898667/28-13; заявл. 26.03.1980; опубл. 15.02.1982, Бюл. № 6. – 6 с.: 1 ил.

Device for the research of proprioceptive reflexes: Inventor's Certificate 904665 USSR: Int. Cl. 3 A 61 B 5/10, 5/16 / Butukhanov V.V., Sobolev S.T., Masakov L.V., Erofeeva N.I.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 2898667/28-13; date of filing 26.03.1980; date of publishing 15.02.1982, Bul. N 6. – 6 p.: 1 il. (in Russian)

50. Устройство для исследования тонуса сосудов: АС 1367936 СССР: МКИ 3 А 61 В 5/02 / Бутуханов В.В., Азаров Р.Г.; заявитель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 4054286/28-14; заявл. 09.04.1986; опубл. 23.01.1988, Бюл. № 3. – 7 с.: 2 ил.

Device for the research of vascular tone: Inventor's Certificate 1367936 USSR: Int. Cl. 3 A 61 B 5/02 / Butukhanov V.V., Azarov R.G.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 4054286/28-14; date of filing 09.04.1986; date of publishing 23.01.1988, Bul. N 3. – 7 p.: 2 il. (in Russian)

51. Устройство для коррекции движений: пат. 1757638 СССР: МКИ 3 А 61 В 5/04 / Бутуханов В.В., Шкарпетова И.Е.; заявитель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 4852842/14; заявл. 25.07.1990; опубл. 30.08.1992, Бюл. № 32. – 8 с.: 1 ил.

Device for the correction of movements: Patent USSR 1757638: Int. Cl. 3 A 61 B 5/04 / Butukhanov V.V., Shkarpetova I.E.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 4852842/14; date of filing 25.07.1990; date of publishing 30.08.1992, Bul. N 32. – 8 p.: 1 il.

52. Устройство для обработки бедренной кости: АС 1273081 СССР: МКИ 3 А 61 В 17/16 / Шендеров В.А.; заявитель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3925115/28-14; заявл. 02.07.1985; опубл. 30.11.1986, Бюл. № 44. – 4 с.: 1 ил.

Device for the hip treatment: Inventor's Certificate 1273081 USSR: Int. Cl. 3 A 61 B 17/16 / Shenderov V.A.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 3925115/28-14; date of filing 02.07.1985; date of publishing 30.11.1986, Bul. N 44. – 4 p.: 1 il. (in Russian)

53. Устройство для психофизиологических исследований: пат. 1780716 СССР: МКИ 3 А 61 В 5/04 / Бутуханов В.В., Дубешко В.Р.; заявитель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. Восточно-Сибирского филиала СО АМН СССР. – № 4859729/14; заявл. 13.08.1990; опубл. 15.12.1992, Бюл. № 46. – 6 с.: 1 ил.

Device for psychophysiological researches: Patent USSR 1780716: Int. Cl. 3 A 61 B 5/04 / Butukhanov V.V., Dubeshko V.R.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics of Eastern Siberian Branch SB AMS USSR. – № 4859729/14; date of filing 13.08.1990; date of publishing 15.12.1992, Bul. N 46. – 6 p.: 1 il. (in Russian)

54. Устройство для регистрации электрической активности клеток пульсирующих тканей: АС 1012885 СССР: МКИ 3 А 61 В 5/04 / Бутуханов В.В., Степанов И.И.; заявитель Иркутский научно-иссл. ин-т травм. и ортоп. – № 3257103/28-13; заявл. 23.02.1981; опубл. 23.04.1983, Бюл. № 15. – 6 с., 1 ил.

Device for the registration of electric activity of cells of pulsating tissues: Inventor's Certificate USSR 1012885: Int. Cl. 3 A 61 B 5/04 / Butukhanov V.V., Stepanov I.I.; proprietor Irkutsk Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 3257103/28-13; date of filing 23.02.1981; date of publishing 23.04.1983, Bul. N 15. – 6 p.: 1 il. (in Russian)

55. Устройство для регуляции психоэмоционального напряжения: пат. 1801516 СССР: МКИ 3 А 61 Н 1/36 / Бутуханов В.В., Арсентьев Л.И.; заявитель Иркутский ин-т травм. и ортоп. – № 4851951/14; заявл. 18.07.1990; опубл. 15.03.1993, Бюл. № 10. – 6 с.: 1 ил.

Device for the regulation of psychoemotional tension: Patent USSR 1801516: Int. Cl. 3 A 61 N 1/36 / Butukhanov V.V., Arsenteyev L.I.; proprietor Irkutsk Scientific Insti-

tute of Traumatology and Orthopedics. – № 4851951/14; date of filing 18.07.1990; date of publishing 15.03.1993, Bul. N 10. – 6 p.: 1 il. (in Russian)

56. Устройство для репозиции и фиксации костных отломков: пат. 2233640 Рос. Федерация: МПК А61В17/60 / Соломин Л.Н., Корнилов Н.В., Войтович А.В., Назаров В.А., Пусева М.Э., Андрианов М.В.; заявитель и патентообладатель РосНИИТО. – № 2001128817/14; заявл. 25.10.2001; опубл. 10.08.2004.

Device for reposition and fixation of bone fragments: Patent RU 2233640: Int. Cl. A 61 B17/60 / Solomin L.N., Kornilov N.V., Voytovitch A.V., Nazarov V.A., Puseva M.E., Andrianov M.V.; proprietor Russian Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics. – № 2001128817/14; date of filing 25.10.2001; date of publishing 10.08.2004. (in Russian)

57. Устройство для репозиции и фиксации переломов костей таза с разрывом переднего и заднего полукольца: пат. 2309693 Рос. Федерация: МПК А 61 В17/66 / Грищук А.Н., Ткаченко А.В., Пусе-

ва М.Э., Тишков Н.В., Васильев В.Ю.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 2005118288/14; заявл. 14.06.2005; опубл. 10.11.2007.

Device for reposition and fixation pelvic bones fractures with rupture of anterior and posterior semi-ring: Patent RU 2309693: Int. Cl. A 61 B17/66 / Grishchuk A.N., Tkachenko A.V., Puseva M.E., Tishkova N.V., Vasilyev V. Yu.; proprietor SCRRS SB RAMS. – № 2005118288/14; date of filing 14.06.2005; date of publishing 10.11.2007. (in Russian)

58. Устройство для чрескостного остеосинтеза: пат. 2139005 Рос. Федерация: МПК А 61 В17/58 / Соломин Л.Н., Пусева М.Э., Евсеева С.А., Сварчевский Н.Б., Барабаш А.П.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 98101168/14; заявл. 06.01.1998; опубл. 10.10.1999.

Device for transosseous osteosynthesis: Patent RU 2139005: Int. Cl. A 61 B17/58 / Solomin L.N., Puseva M.E., Evseeva S.A., Svarchevskiy N.B., Barabash A.P.; proprietor SCRRS SB RAMS. – № 98101168/14; date of filing 06.01.1998; date of publishing 10.10.1999. (in Russian)

Сведения об авторах

Харламова Раиса Николаевна – инженер по патентно-изобретательской работе ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Арсентьева Наталия Ивановна – кандидат биологических наук, доцент, ученый секретарь ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-39; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

Апарцин Константин Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Information about the authors

Kharlamova Raisa Nikolaevna – patent and invention engineer of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS

Arsentyeva Nataliya Ivanovna – candidate of biological science, docent, academic secretary of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (Bortsov Revolutsii str., 1, Irkutsk, 664003, tel.: +7 (3952) 29-03-39; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

Apartsin Konstantin Anatolyevich – M.D., professor, deputy director in scientific and clinical work of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 615.2

М.В. Федотова, С.Ю. Бывальцева

ЛЕЧЕНИЕ ЭРОЗИВНО-КРАПЧАТОЙ ФОРМЫ ФЛЮОРОЗА ПРЕПАРАТАМИ R.O.C.S.

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Флюороз – эндемическое (характерное для определенной местности) или профессиональное заболевание (встречается у работников алюминиевой промышленности) [1, 5, 6, 8], причина которого кроется в повышенном содержании фтора в воде, продуктах и окружающей среде.

Позднее выявили, что поражение зубов при флюорозе – не единственный признак этого заболевания. При значительных концентрациях фтор способен поражать и костный скелет человека, качественно изменяя органический матрикс соединительной ткани и угнетая его синтез, что является одной из основных причин развития остеопороза при флюорозе [2, 3, 7].

В местах с жарким климатом может наблюдаться выраженный флюороз зубов при умеренном содержании фтора в питьевой воде (0,5–0,7 мг/л). Это связано с повышенным введением воды в организм. На основании клинических наблюдений установлено, что оптимальным содержанием фтора в питьевой воде является 1 мг/л [2, 4].

Клинические проявления флюороза зубов классифицируют по восходящим степеням. Так, Р.Д. Габович (1949) различает 4 степени, И.О. Новик (1951) и Г.Д. Овруцкий (1962) выделяют 3 стадии поражения зубов флюорозом. П.Т. Максименко и А.К. Николишин (1976), различая 4 степени флюороза, предлагают подразделять его на ограниченный и распространенный (генерализованный). За рубежом широкое применение нашла классификация Дина, предложившего различать 7 степеней флюороза. Наибольшей популярностью пользуется классификация флюороза, предложенная В.К. Патрикеевым (1956). В зависимости от тяжести проявления флюороза зубов он различает следующие формы:

1. **Штриховая форма.** В подповерхностных слоях эмали образуются светлые, едва заметные полосы. Чаще всего эта форма флюороза встречается на фронтальных зубах.

2. **Пятнистая форма.** Характеризуется появлением меловидных пятен по всей коронке зуба. Интенсивность цвета пятен, так же, как и полос в штриховой форме, уменьшается от центра к краям зуба.

3. **Меловидно-крапчатая форма.** Проявляется на всех зубах. Эмаль зуба имеет матовый оттенок, на фоне которого отчетливо видны пятна, цвет которых может варьироваться от желтого до темно-коричневого.

4. **Эрозивная форма.** На месте меловидных пятен стирается эмаль и образуются эрозии.

5. **Деструктивная форма.** Нарушается форма коронок зубов, стираются твердые ткани.

Та или иная форма флюороза сохраняется на всю жизнь, одна форма пятнистости не переходит в другую независимо от насыщенности фтором нового водоисточника. Типичной особенностью выраженных стадий заболевания является поражение зубов разных групп у одного и того же больного флюорозом различных степеней (форм). Местоположение флюорозных изменений эмали зубов находится в полном соответствии со сроками нарушения ее минерализации.

Диагностика флюороза зубов: флюороз на стадии пятна дифференцируют от кариеса, для которого характерно одиночное поражение на типичных для кариеса участках (пришеечная область, контактная поверхность). При флюорозе поражения множественные, располагаются на вестибулярной и язычной поверхностях. Кроме того, флюороз проявляется с момента прорезывания зубов. Легкие формы флюороза сходны также с пятнистой формой гипоплазии эмали. Более тяжелые формы флюороза, сопровождающиеся образованием эрозий и других дефектов коронки зуба, следует отличать от обширного круга образований кариозного и некариозного происхождения: поверхностного кариеса, эрозий, некроза, клиновидного дефекта и др.

Лечение первых трех форм флюороза зубов не требует кардинального вмешательства стоматолога. В этих случаях будет достаточно отбеливания и реминерализации зубов. При 4-й или 5-й формах, скорее всего, придется прибегнуть к протезированию, так как зуб утрачивает свою форму за счет стирания твердых тканей.

Целью данного исследования являлось получение эстетического эффекта неинвазивного лечения флюороза зубов с помощью реминерализующей терапии и кислородного отбеливания препаратами R.O.C.S.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедру терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России обратились 7 пациентов с жалобами на эстетический дефект зубов верхней и нижней челюстей.

Из анамнеза выяснилось, что 4 пациента родились и долгое время проживали в эндемическом по флюорозу зубов районе – Забайкальском крае (г. Краснокаменск), а 3 пациента – уроженцы Иркутской области (г. Шелехов).

Объективно: у всех обратившихся пациентов эмаль всех зубов имеет матовый оттенок, неблестящая, пятнистая, цвет пятен варьирует от желтого до темно-коричневого. Проведена визуальная диагностика и учтён анамнез жизни.

Диагноз: меловидно-крапчатая форма флюороза зубов.

Перед проведением процедур реминерализации, отбеливания и реминерализации всем пациентам была проведена профессиональная гигиена полости рта. Далее план лечения был разделён на три этапа.

Первый этап (реминерализация) – применение геля R.O.C.S MEDICAL MINERALS FRUIT в течение 30 дней в индивидуальной полиуретановой капле, ежедневно в количестве одной аппликации в течение 15 минут для насыщения эмали зубов кальцием и фосфором.

Второй этап (отбеливание) – R.O.C.S PRO Кислородное отбеливание (в течение 30 дней в индивидуальной полиуретановой капле в течение 15 минут) в комбинации с R.O.C.S PRO Деликатное отбеливание (ежедневная гигиеническая чистка зубов утром и вечером).

Третий этап (реминерализация) – применение геля R.O.C.S MEDICAL MINERALS FRUIT в течение 45 дней в индивидуальной полиуретановой капле, ежедневно в количестве одной аппликации в течение 15 минут.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получен эстетический эффект с использованием реминерализующей терапии и кислородного отбеливания препаратами R.O.C.S. при сохранении твёрдых тканей зубов, отсутствуют явления гиперестезии зубов, исчезли меловидные и крапчатые пятна эмали, зубы приобрели более монохромный и блестящий вид, удовлетворивший пациентов и докторов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Бенеманский В.В., Барабаш А.П., Барабаш Ю.А. и др. Особенности репарации костной ткани при переломах и дистракции в условиях хронической интоксикации фтором // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2001. – Т. 16, № 2. – С. 18–21.

Benemanskiy V.V., Barabash A.P., Barabash Yu.R. et al. Characteristics of reparation of bone tissue at the fractures and distraction under conditions of chronic fluoride intoxication // Bull. ESSC SB RAMS. – 2001. – Vol. 16, N 2. – P. 18–21.

2. Давыдов Б.Н., Боринский Ю.Н., Базанова О.А. Назначение индивидуально подобранных доз фторида натрия у детей в зависимости от уровня экскреции этого элемента с мочой // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2002. – № 1 (2). – С. 18–20.

Davydov B.N., Borinsky Yu.N., Bazanova O.A. Prescription of individual dosages of sodium fluoride in children depending on the level of urinary excretion // Pediatric Dentistry and Preventive Dental Care. – 2002. – N 1 (2). – P. 18–20.

3. Дружинин В.Н. Рентгенометрия в комплексной диагностике фтористых остеопатий профессионального генеза // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 10. – С. 13–17.

Druzhinin V.N. Roentgenometry in complex diagnostics of fluoride osteopathy of professional genesis // Occupational Medicine and Industrial Ecology. – 2007. – N 10. – P. 13–17.

4. Захарченко М.П., Кошелев Н.Ф., Романов П.Г. Гигиеническая диагностика водной среды. – СПб.: Наука, 1996. – 247 с.

Zakharchenko M.P., Koshelev N.F., Romanov P.G. Hygienic diagnosis of aquatic environment. – St. Petersburg: Nauka, 1996. – 247 p.

5. Миллер С.В., Готлиб Е.В. О предельно допустимом содержании пыли в воздухе электролизных цехов алюминиевых заводов // Гигиена и санитария. – 1973. – № 5. – С. 19–21.

Miller S.V., Gotlib E.V. To maximum allowable contents of dust content in the air of electrolysis plant of aluminum factories // Hygiene and Sanitation. – 1973. – N 5. – P. 19–21.

6. Седов С.К. К вопросу о профессиональном флюорозе на алюминиевых заводах Иркутской области // Матер. Всерос. конгр. «Человек и здоровье». – СПб., 2004. – С. 17–20.

Sedov S.K. To the problem of professional fluorosis at aluminum factories of Irkutsk region // Proceedings of All-Russian Congress «Man and Health». – St. Petersburg, 2004. – P. 17–20.

7. Разумов В.В. Хроническая фтористая интоксикация как патология соединительной ткани с исходом в преждевременное старение // Медицина труда и промышленная экология. – 1997. – № 11. – С. 22–27.

Razumov V.V. Chronic fluorine intoxication as a pathology of connective tissue resulting in early ageing // Occupational Medicine and Industrial Ecology. – 1997. – N 11. – P. 22–27.

8. Щетников А.И., Зайченко О.А. Формирование ситуации экологического неблагополучия в районе размещения Саянского алюминиевого завода // Экологический риск (анализ, оценка, прогноз): матер. Всерос. конф. – Иркутск, 1998. – С. 49–50.

Shchetnikov A.I., Zaichenko O.A. Formation of ecological problem in the area of Sayansk aluminum factory // Environmental Risk (analysis, evaluation, prognosis): Proceedings of All-Russian Conference. – Irkutsk, 1998. – P. 49–50.

Сведения об авторах

Федотова Марина Викторовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (660022, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: mvf78@mail.ru)

Бывальцева Светлана Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (nikolai-byvalcev@yandex.ru)

Information about the authors

Fedotova Marina Viktorovna – candidate of medical science, teaching assistant of the department of propedeutic dentistry of Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstania str., 1, Irkutsk, 660022; e-mail: mvf78@mail.ru)

Byvaltseva Svetlana Yurjevna – candidate of medical science, teaching assistant of the department of therapeutic dentistry of Irkutsk State Medical University (nikolai-byvalcev@yandex.ru)

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 именуемый «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 объем 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): все данные в каждом источнике переводятся на английский язык.

Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах – не более 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 статьями 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).