

**№ 22 (93) 2010**  
**Выпуск 12**

**НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

Основан в 1995 г.

**Журнал входит  
в Перечень ведущих рецензируемых  
научных журналов и изданий,  
выпускаемых в Российской Федерации,  
в которых рекомендуется публикация  
основных результатов диссертаций  
на соискание ученых степеней  
доктора и кандидата наук**

**Учредитель:**

Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Белгородский государственный университет»

**Издатель:**

Белгородский государственный  
университет.  
Издательство БелГУ

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору за соблюдением  
законодательства  
в сфере массовых коммуникаций  
и охраны культурного наследия  
Свидетельство о регистрации средства массовой  
информации ПИ № ФС 77-21121 от 19 мая 2005 г.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ  
ЖУРНАЛА**

Главный редактор

**Дятченко Л.Я.**  
ректор Белгородского государственного  
университета, доктор социологических наук,  
профессор

Зам. главного редактора

**Пересыткин А.П.**  
проректор по научной работе  
Белгородского государственного  
университета, кандидат педагогических  
наук

Ответственные секретари

**Московкин В.М.**  
доктор географических наук, профессор  
кафедры мировой экономики  
Белгородского государственного  
университета

**Боруха С.Ю.**  
кандидат педагогических наук,  
доцент кафедры педагогики Белгородского  
государственного университета

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ  
СЕРИИ ЖУРНАЛА**

Председатель редколлегии

**Дятченко Л.Я.**  
ректор Белгородского государственного  
университета, доктор социологических наук,  
профессор

Главный редактор

**Ефремова О.А.**  
доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный  
университет)

Заместитель главного редактора

**Должиков А.А.**  
доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный  
университет)

Ответственный секретарь

**Лебедева О.П.**  
кандидат медицинских наук, доцент  
(Белгородский государственный  
университет)

**НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ**

**Белгородского государственного университета**

**Медицина Фармация**

**Belgorod State University**

**Scientific bulletin**

**Medicine Pharmacy**

**СОДЕРЖАНИЕ**

**ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**

Биосовместимость синтетических материалов, применяемых в хирургии грыж передней брюшной стенки. **И.П. Парфенов, А.Л. Ярош, А.В. Солошенко, Е.П. Битенская** 5

Современные аспекты диагностики первичных иммунодефицитных состояний. **К.А. Бочарова** 14

Антимикробные пептиды – первая линия антиинфекционной защиты женских половых путей. **О.П. Лебедева, Н.А. Рудых, И.С. Полякова, С.П. Пахомов, М.И. Чурносос, Н.И. Самборская** 25

Толл-подобные рецепторы женского репродуктивного тракта и их лиганды **О.П. Лебедева, П.В. Калужский, С.П. Пахомов, М.И. Чурносос, П.А. Карнов, Н.И. Самборская** 31

**ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ**

Инновационные технологии в физическом воспитании студентов вузов как путь к здоровьесбережению. **В.М. Наскалов, Н.И. Жернакова** 36

Влияние климата, ландшафта, загрязнения воздуха на здоровье человека. **Е.М. Господынько, М.А. Степчук, Т.М. Пинкус, С.В. Абрамова, О.А. Ефремова** 46

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА**

Коррекция резвератролом ADMA-подобного гестоза в эксперименте. **В.В. Гуреев, В.И. Кочкаров, Е.В. Проскуракова** 51

Воспроизведение стрептозотоцин-индуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс. **А.И. Маяков, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, А.С. Белоус, А.А. Арустамова, М.В. Корокин, О.С. Гудьрев, М.В. Маякова** 56

**СТОМАТОЛОГИЯ**

Задачи химической науки в области создания биосовместимых композитов для стоматологии. **Л.Ф. Перистая, В.А. Перистый, Н.В. Бурягина** 64

**ГЕНЕТИКА**

Фамилии как квазигенетические маркеры при популяционно-генетических исследованиях. **И.Н. Сорокина, И.Н. Лепендина, Н.А. Рудых, А.В. Верзилина, М.И. Чурносос** 72

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

Исследование системы гемостаза и маркеров дисфункции эндотелия у больных с облитерирующим атеросклерозом бедренно-подколенно-берцовой локализации. **А.В. Казанцев, Е.А. Корымасов** 80

Члены редколлегии

**Григоренко А.П.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Жернакова Н.И.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Куликовский В.Ф.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Луценко В.Д.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Новиков О.О.**

доктор фармацевтических наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Орлова В.С.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Павлова Т.В.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Парфенов И.П.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Пахомов С.П.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Процаев К.И.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Пятакович Ф.А.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Романова Т.А.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Спичак И.В.**

доктор фармацевтических наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Трифонов Б.В.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Чефранова Ж.Ю.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Чурносов М.И.**

доктор медицинских наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

**Шапошиников А.А.**

доктор биологических наук, профессор  
(Белгородский государственный университет)

Оригинал-макет О.А. Ефремова, Н.А. Гапоненко  
E-mail: efremova.bgu@gmail.com,  
doctor\_ol@bk.ru

Подписано в печать 24.11.2010

Формат 60×84/8

Гарнитура Georgia, Impact

Усл. п. л. 21,74

Тираж 1000 экз.

Заказ 212

Подписные индексы в каталоге агентства

«Роспечать» – 81468,

в объединенном каталоге «Пресса России» – 39723

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован  
в издательстве Белгородского государственного  
университета

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Судебно-медицинская оценка повреждений, получаемых  
в салоне автомобиля живыми лицами. **М.В. Маякова,  
А.А. Теньков, В.И. Кочкаров 86**

Некоторые аспекты мнения врачей-психиатров о собственном  
имидже. **У.С. Москвитина, В.А. Руженков 95**

Некоторые аспекты психофармакотерапии и проблемы оказания  
психиатрической помощи при психических расстройствах, воз-  
никших после прерывания беременности по медицинским пока-  
заниям на поздних сроках. **М.А. Качан, В.А. Руженков 100**

Нарушения структурно-функциональных свойств эритроцитов  
и иммунного статуса и их коррекция у детей с аппендикулярным  
перитонитом. **В.П. Гаврилюк, А.И. Конопля,  
С.А. Долгарева 106**

Состояние гомеостаза и возможности коррекции его нарушений  
у больных с тяжелой ожоговой травмой. **А.П. Григоренко,  
В.Ф. Куликовский, Ю.А. Хоценко, С.Ю. Курприн 112**

Ключевая роль пентоксифиллина и эналаприла в регуляции  
провоспалительных эффектов цитокинов при сердечной  
недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца  
с метаболическим синдромом. **О.И. Шушлятин,  
М.А. Тучинская, Л.Г. Кононенко, Л.В. Сапричева 117**

Качество медицинской помощи пациентам с гипертонической  
болезнью. **В.А. Хархардина, А.В. Землянских,  
С.П. Алферова, Ж.Ю. Чефранова, Н.И. Жернакова,  
Т.А. Макотрова 122**

Иммунокорректирующая эффективность дерината  
при верхнечелюстном синусите. **С.В. Будяков 130**

Иммунокорректирующая и антиоксидантная эффективность  
дерината и мексидола при обострении хронического  
верхнечелюстного синусита. **С.В. Будяков  
А.И. Конопля 137**

Динамика популяционной онкологической заболеваемости  
в до- и постчернобыльский периоды на отдельных территориях  
России. **Т.П. Голивец, Е.М. Паршков, Б.С. Коваленко,  
Д.В. Волков 142**

Роль авторегрессионных, нечетких, нелинейных моделей и алго-  
ритмов «нейрокомпьютинга» в разработке телемедицинской  
системы прогнозирования исходов мерцательной аритмии.  
**Ф.А. Пятакович, К.Ф. Макконен, С.Л. Дударева,  
Л.В. Хливненко 149**

## ФАРМАЦИЯ

Применение метода обращенно-фазовой высокоэффективной  
жидкостной хроматографии для разделения смеси и идентифи-  
кации таурина, карнозина и глутатиона. **М.А. Халикова,  
Д.А. Фадеева, А.А. Зинченко, Е.Т. Жиликова,  
О.О. Новиков 157**

Разработка ректальных лекарственных препаратов на базе  
тамбуканских пелоидов и возможности их использования  
в гинекологической практике. **Х.Г. Карагулов, М.М. Евсеева,  
Э.Ф. Степанова, А.М. Темирбулатова 161**

Оптимизация лекарственного обеспечения детей с тонзиллитами  
в амбулаторно-поликлинических учреждениях. **И.В. Спичак,  
О.Г. Панкратова, Н.В. Автина 167**

Спектрофотометрическое определение гипоксена в составе  
трансдермального пластыря. **С.О. Лосенкова,  
Э.Ф. Степанова 173**

Аналитическая характеристика карнозина. **Д.А. Фадеева,  
М.А. Халикова, Е.Т. Жиликова, О.О. Новиков,  
М.Ю. Новикова, Н.Н. Попов, В.Н. Сорокопудов 179**

Сведения об авторах 185

Информация для авторов 189

**№ 22 (93) 2010  
Issue 12**

**SCIENTIFIC REVIEWING JOURNAL**

Founded in 1995

**The Journal is included into the list of the leading peer-reviewed journals and publications coming out in the Russian Federation that are recommended for publishing key results of the theses for Doktor and Kandidat degree-seekers**

**Founder:**

State educational establishment of higher professional education "Belgorod State University"

**Publisher:**

Belgorod State University  
BSU Publishing house

The journal is registered in Federal service of control over law compliance in the sphere of mass media and protection of cultural heritage

Certificate of registration of mass media  
ПИ № ФС 77-21121 May, 19, 2005.

**EDITORIAL BOARD OF JOURNAL**

Chief editor

**Djatchenko L. J.**

Rector of Belgorod State University,  
doctor of Sociological sciences, professor

Deputy of chief editor

**Peresykin A.P.**

Vice-rector for scientific research of Belgorod state university, candidat of pedagogical sciences

Assistant Editor

**Moskovkin V.M.**

Doctor of geographical sciences, professor of world economy department Belgorod State University

**Borukha S. Yu.**

Candidate of pedagogical sciences,  
associate professor of Pedagogics department of Belgorod State University

**EDITORIAL BOARD  
OF JOURNAL SERIES**

Chairman of editorial series

**L.J. Djatchenko**

Rector of Belgorod State University, doctor of sociological sciences, professor

Chief editor

**Efremova O.A.**

Doctor of Medicine,  
Professor (Belgorod State University)

Deputy of chief editor

**Dolzhikov A.A.**

Doctor of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

Responsible secretary

**Lebedeva O.P.**

Candidate of Medical Science  
(Belgorod State University)

Members of editorial board

**Grigorenko A.P.**

Doctor of of Medical Science, Professor  
(Belgorod State University)

**Belgorod State University  
Scientific bulletin  
Medicine Pharmacy**

**НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ**

**Белгородского государственного университета**

**Медицина Фармация**

**CONTENTS**

**REVIEWS**

Biocompatibility of the synthetic materials applied in abdominal wall hernia surgery. **I.P. Parfenov, A.L. Yarosh, A.V. Soloshenko, E.P. Bitenskaya 5**

Primary immunodeficiency diseases: the problems of diagnostics. **K.A. Bocharova 14**

Antimicrobial peptides – the first line of antiinfectious defence in female reproductive tract. **O.P. Lebedeva, N.A. Rudyh, I.S. Polyakova, S.P. Pakhomov, M.I. Churnosov, N.I. Samborskaya 25**

Toll-like receptors of female reproductive tract and their ligands **O.P. Lebedeva, P.V. Kalutsky, S.P. Pakhomov, M.I. Churnosov, P.A. Karpov, N.I. Samborskaya 31**

**HEALTH-PRESERVATION**

The innovations in the physical training as way to the protection of students' health. **V.M. Naskalov, N.I. Zhernakova 36**

Influence of a climate, landscape, air pollution on human health. **E.M. Gospodynko, M.A. Stepchuk, T.M. Pinkus, S.V. Abramova, O.A. Efremova 46**

**EXPERIMENTAL MEDICINE**

Resveratrol correction of ADMA-like gestosis in experiment. **V.V. Gureev, V.I. Kotchkarov, E.V. Proskuryakova 51**

Reproduction of the streptozototsin-induced endothelial dysfunction at rats. **A.I. Mayakov, M.V. Pokrovsky, T.G. Pokrovskaya, A.S. Belous, A.A. Arustamova, M.V. Korokin, O.S. Gudyrev, M.V. Mayakova 56**

**STOMATOLOGY**

Problems of chemical science in the field of biocompatible composites for dentistry. **L.F. Peristaya, V.A. Peristy, N.V. Buryagina 64**

**GENETICS**

Surnames as effective "quasigenetic" marker for population genetic research **I.N. Sorokina, I.N. Lependina, N.A. Rudyhc, A.V. Verzilina, M.I. Churnosov 72**

**CLINICAL MEDICINE**

Study of hemostasis and markers of endotelial dysfunction in patient with atherosclerosis obliterans of the femoral-popliteal-tibial localization. **A.V. Kazantsev, E.A. Korymasov 80**

Medicolegal estimation of the damages received in salon of the car at live persons. **M.V. Mayakova, A.A. Tenkov, V.I. Kochkarov 86**

**Zhernakova N.I.**  
Doctor of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Kulikovsky V.F.**  
Doctor of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Lutsenko V.D.**  
Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Novikov O.O.**  
Doctor of Pharmacy,  
Professor (Belgorod State University)

**Orlova V.S.**  
Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Pavlova T.V.**  
Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Parfenov I. P.**  
Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Pachomov S.P.**  
Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Proshchaev K.I.**  
Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Pjatakovich F.A.**  
Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Romanova T.A.**  
Doctor of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Spichak I.V.**  
Doctor of Pharmacy,  
Professor (Belgorod State University)

**Triphonov B.V.**  
Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Chephranova Z.Y.**  
Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Churnosov M.I.**  
Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

**Shaposhnikov A.A.**  
Doctor of of Medical Science,  
Professor (Belgorod State University)

Dummy layout by *O.A. Efremova,*  
*N.A. Gaponenko*  
e-mail: efremova.bgu@gmail.com,  
doctor\_ol@bk.ru

Passed for printing 24.11.2010  
Format 60×84/8  
Typeface Georgia, Impact  
Printer's sheets 21,74  
Circulation 1000 copies  
Order 212

Subscription reference in Rospechat' agency  
catalogue – 81468,  
In joint catalogue «Pressa Rossii» – 39723

Dummy layout is replicated at Belgorod State  
University Publishing House  
Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia,  
308015

Some aspects of doctors-psychiatrists opinion about own image.

**U.S. Moskvitina, V.A. Ruzhenkov 95**

Some aspects of psychopharmacotherapy and problems of rendering  
mental health service for women with psychiatric disorders after late  
term pregnancy termination under medical indications.

**M.A. Kachan, V.A. Ruzhenkov 100**

Disturbances of structurally functional properties of erythrocytes and  
the immune status and their correction at children with appendicular  
peritonitis. **V.P. Gavriliouk, A.I. Konoplya,**

**S.A. Dolgareva 106**

Homeostasis state and ability of its abnormalities correction  
of patients with severe burning injury. **A.P. Grigorenko,**

**V.F. Kulikovskiy, U.A. Hoschenko, S.U. Kuprin 112**

Key role of pentoxifylline and enalapril in adjusting of  
proinflammatory effects of cytokines in cardiac insufficiency  
with metabolic syndrome. **O.I. Shushlyapin,**

**M.A. Tuchinskaya, L.G. Kononenko, L.V. Sapricheva 117**

Quality of medical aid for patients with hypertensive illness.

**V.A. Harhardina, A.V. Zemlanskih, S.P. Alferova,**  
**Zh.U. Chefranova, N.I. Zhernakova, T.A. Makotrova 122**

Immunocorrective efficiency of derinat at maxillary sinusitis.

**S.V. Budyakov 130**

Immunocorrective and antioxidatic efficiency of derinat and mexidol  
at chronic maxillary sinusitis. **S.V. Budyakov,**

**A.I. Konoplya 137**

The dynamic of thyroid carcinoma among the population of some  
Russian territories before and after the Chernobyl nuclear accident.

**T.P. Golivets, E.M. Parshkov, B.S. Kovalenko,**  
**D.V. Volkov 142**

Role avtoregression, ill-defined, nonlinear models and algorithm  
«neurocomputing» in development of the telemedical systems of the  
forecasting upshot fibrillation auricules. **F.A. Pyatakovich,**  
**K.F. Makkonen, S.L. Dudareva, L.V. Hlivnenko 149**

## PHARMACY

Application of the method of reversed-phase high performance liquid  
chromatography to separate mixtures and identification of taurine,  
carnosine and glutathione. **M.A. Khalikova, D.A. Fadeeva,**

**A.A. Zinchenko, E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov 157**

Development of rectal medical products on the basis of tambukansky  
peloids and possibilities of their use in gynecological practice.

**H.G. Karagulov, M.M. Evseeva, E.F. Stepanova,**  
**A.M. Temirbulatova 161**

The optimization of pharmaceutical help for children with tonsillitis in  
polyclinic. **I.V. Spichak, O.G. Pankratova, N.V. Avtina 167**

Spectrophotometric definition of hypoxen in transdermal plaster

**S.O. Losenkova, E.F. Stepanova 173**

The analytical characteristic of carnosine. **D.A. Fadeeva,**

**M.A. Khalikova, E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov,**  
**M.Yu. Novikova, N.N. Popov, V.N. Sorokopudov 179**

Information about Authors 185

Information for Authors 189

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-77; 616-002.1

### БИОСОВМЕСТИМОСТЬ СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ХИРУРГИИ ГРЫЖ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

**И.П. Парфенов**  
**А.Л. Ярош**  
**А.В. Солошенко**  
**Е.П. Битенская**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: ala-loc@yandex.ru*

В работе представлены современные сведения о биологической совместимости синтетических полимерных протезов, применяемых для пластики передней брюшной стенки.

Ключевые слова: биосовместимость, протез.

К настоящему времени проблема хирургического лечения наружных грыж различных локализаций остается весьма актуальной. По статистическим данным, 2-4% населения имеют грыжи передней брюшной стенки, послеоперационные грыжи возникают у 4-11% больных, подвергшихся лапаротомии. Ежегодно в мире выполняется более 20 миллионов грыжесечений, что составляет 10-15% от всех оперативных вмешательств. В России пластика брюшной стенки по поводу грыжевых дефектов проводится примерно 180 тысячам больным, в Германии – 280 тысячам, в США – более чем 500 тысячам [1, 6, 15, 18].

Применение различных способов пластики передней брюшной стенки с использованием синтетических материалов стало переворотом в герниологии и «золотым стандартом» в лечении больных с вентральными грыжами. Ежегодно в мире производится около 1 миллиона имплантаций сетчатых протезов. В некоторых странах более 90% всех оперативных вмешательств по поводу грыж выполняется с использованием синтетических сетчатых протезов [6, 15, 29, 19, 20, 33].

Широкое использование синтетических материалов для укрепления зоны пластики при грыжах брюшной полости в течение уже более чем полувека подтверждает актуальность высказывания великого австрийского хирурга Th. Billroth о том, что «если можно было бы искусственно создать ткань, по плотности и крепости равную фасции и сухожилию, то секрет радикального излечения грыж был бы найден».

Более чем столетняя эволюция применения эндопротезов при пластике передней брюшной стенки отражает основные этапы развития технического и биомедицинского прогресса. Первым материалом, использованным при лечении грыж, было серебро. В 1894 г. для пластики пахового канала впервые использовали серебряную проволоку и плетеную из нее сетку [12, 34]. Ближе к середине столетия появились публикации о результатах применения танталовых протезов и протезов из нержавеющей стали. И если отдаленные результаты применения тантала были весьма неоднозначны, то применением протезов из стальных колец продемонстрирована их прочность, резистентность и толерантность к инфекции, отсутствие проблем затвердевания и усталости металла, хорошая переносимость пациентами [12, 21, 32].



Со второй половины прошлого столетия за рубежом стали внедрять методы пластики с использованием синтетических полимерных материалов. Одними из первых эндопротезов, нашедших широкое применение за рубежом и в нашей стране, были сетки из полиэфирных (обычно из полиэтилентерефталатных – ПЭТФ) полифиламентных крученых нитей: "Mersilene" – фирмы Ethicon (USA), "Dacron" – Meadox Medical Corp. (USA), "Biomesh" – Cousin Biotech (France), "Эслан" – Линтекс (Россия). Эндопротезы из ПЭТФ нитей отличаются мягкостью и хорошей моделируемостью, биорезистентностью и высокой прочностью, что позволяет использовать их при оперативных вмешательствах в ситуациях, требующих применения "нежных" имплантатов. Однако ПЭТФ эндопротезы, как и другие, изготовленные из полифиламентных нитей (например из полипропиленовых – "Surgipro SPM" – Tyco (USA), "Parieten" – Sofradim International (France), имеют поры между нитями порядка 10 микрон, в которые свободно проникают микроорганизмы, размером около 1 микрона. В нитях они находят убежище от макрофагов и гранулоцитов, размеры которых превышают 10 микрон, а также питательную среду и благоприятную для развития температуру [8, 10, 11, 24, 28, 35]. Для устранения капиллярности и фитильности полифиламентные нити покрывают гидрофобными фторполимерами (эндопротезы "Fluorosoft"-Sulzer Vascutek (Germany) и "Фторэкс" – Линтекс (Россия)). Покрытие повышает биосовместимость протезов, обеспечивает устойчивость к инфицированию при сохранении прочности, мягкости и хороших манипуляционных свойств [12, 15, 22, 29, 31].

Достаточно широко для пластики брюшной стенки используются эндопротезы из политетрафторэтилена. Существует два вида протезов из этого материала: сетчатые (из полифиламентных нитей) и мембраны (пленочно-пористой структуры). Преимуществами таких протезов ("Teflon" – USCI, USA) являются исключительные биосовместимость и биостабильность, а также высокие эластичность и гладкость. Однако, как и все сетки из полифиламентных нитей, "Teflon" обладает выраженной капиллярностью и низкой устойчивостью к инфицированию. Основными достоинствами мембран из пленочно-пористого политетрафторэтилена ("Dual Mesh" и "Mycromesh" – W.L. Gore and Associates, USA, отечественный медицинский имплантат "Экофлон") являются их высокая биоинертность, эластичность и гладкость поверхности, в результате чего ещё существеннее снижаются их адгезивные характеристики. В большинстве исследований при имплантации мембран из политетрафторэтилена в дефект брюшной стенки животных установлено, что малый размер пор не позволяет прорасти в них волокнам и клеточным элементам соединительной ткани, в результате чего процесс вживления протеза происходит путем инкапсуляции. Следует также отметить и возможность инфицирования материалов в связи с трудностью фагоцитоза в микропорах [1, 6, 7, 11, 15, 16].

Наиболее широко в настоящее время для пластики брюшной стенки используются эндопротезы из полипропиленовых мононитей ("Prolene" – Ethicon, USA; "Bard" – C.R. Bard Inc., USA; "Surgipro SPM" – Tyco USSC, USA; "Premilene" – B. Braun, Germany; "Эсфил" – Линтекс, Россия и др.). Минимальную тканевую реакцию на данные протезы обеспечивают биосовместимость полипропилена и предельно малая поверхность, монолитность и гидрофобность мононитей. Эндопротезы не резорбируются и не теряют свою прочность под действием тканевых сред, устойчивы к инфекции и при развитии нагноения операционной раны могут не удаляться [1, 6, 8, 10, 11, 25, 27, 30, 31, 40].

Существенным недостатком всех перечисленных материалов является невозможность расположения в брюшной полости ввиду неизбежности образования спаек не только между эндопротезом и содержимым брюшной полости, но и между внутренними органами. При непосредственном контакте с кишечником возможно развитие спаечного процесса с образованием кишечных свищей. Для профилактики спайкообразования между протезами и органами брюшной полости помещают различные пленочные материалы. С этой целью разрабатываются протезы, внутренний слой которых, обращенный к органам брюшной полости, состоит из рассасывающейся коллагеновой губки ("Parietex Composite" – Sofradim International, France), рассасывающейся мембраны из смеси карбоксиметилцеллюлозы с гиалуроновой кислотой ("Seprfmesh" – Genzyme Biosurgery,

USA), а также из нерассасывающегося пленочно-пористого политетрафторэтилена (протез "Composix mesh" – C.R. Bard. Inc., USA) и др.[4, 5, 8, 19, 20, 23, 25, 30, 38, 40].

До недавнего времени вопрос о том, что эндопротезы провоцируют неблагоприятные для исхода операции явления, не был в числе обсуждаемых. Однако в последнее время в литературе все чаще стали появляться сведения о том, что имплантация сетчатых протезов запускает каскад сложных гистопатологических процессов, являющихся ответной реакцией организма на внедрение инородного тела. И после оптимизма первого опыта применения синтетических материалов наступило время серьезного изучения механизмов взаимодействия имплантатов с тканями организма и характера регенераторного процесса с одной стороны, и изучение «судьбы» (включая кинетику биодеструкции и динамику прочностных свойств) имплантируемого материала – с другой [5, 7, 10, 24, 28, 38, 39].

Имплантированный материал и живой организм при контакте подвержены взаимовлиянию, как правило, негативного характера. При этом характер и степень выраженности этого воздействия определяется как комплексом физико-химических свойств собственно материала, его массой и геометрией, так и природой и силой ответных физиолого-биохимических реакций организма-хозяина (рис. 1).

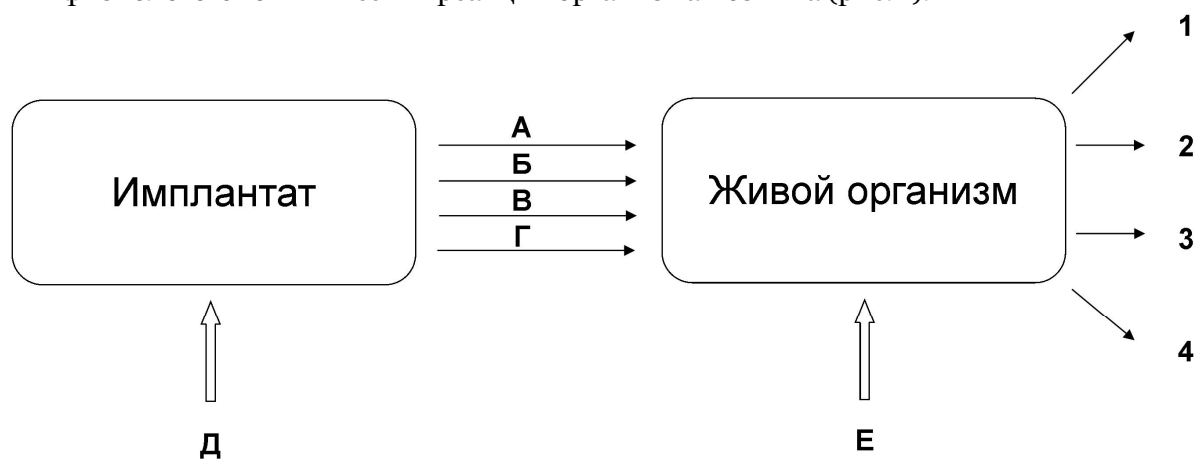


Рис. 1. Схема реакции организма на имплантируемый материал (по Воловой Т.Г. соавт., 2009).

А – химические факторы (основные составляющие полимеры, Б – механические факторы (конфигурация, размеры, характеристика поверхности), В – факторы температурно-электрического характера, Г – биологические факторы (действие организма и микроорганизмов), Д – физические характеристики (прочностные, температурные, механо-физические свойства), Е – габитус, пол, возраст, иммунные свойства, условия циркуляции крови, место имплантации, 1 – быстрая реакция всего организма (аллергия, острое отравление, высокая температура, нервнопаралитические реакции), 2 – замедленная реакция организма (реакция антигенов и антител, неострое отравление, тератогенные явления, аномальные рефлексы), 3 – быстрая реакция на участке имплантации (острое воспаление, распад и некроз ткани, активное вторжение и экскремирование инородного тела), 4 – замедленная локальная реакция (хроническое воспаление, образование и рост гранулемы, рост соединительной ткани, осаднение известковых отложений, сращение, образование злокачественной опухоли, тромбоз).

После хирургического вмешательства и имплантации протеза, в этом месте развивается асептическое воспаление, которое принято подразделять на несколько стадий: альтерации (повреждения), экссудации и пролиферации. Последняя, при этом, является первой стадией репаративной регенерации (рис. 2).

Первые две стадии, экссудативную и пролиферативную, иногда подразделяют на нейтрофильную, макрофагальную и фибробластическую фазы. Нейтрофильная фаза наступает в первые часы после хирургического вмешательства, полиморфоядерные лимфоциты из сосудов мигрируют в сторону источника раздражения, окружая его, образуя через 6–12 ч лейкоцитарный вал. Время жизни полиморфоядерных лимфоцитов короткое; в течение суток миграция нейтрофильных лейкоцитов прекращается, они

начинают распадаться. В месте острого воспаления накапливаются недоокисленные продукты, прежде всего, молочная кислота, развивается ацидоз тканей, происходит перекисное окисление липидов. В данной фазе продукты секреции и распада полиморфоядерных лимфоцитов активируют системы комплемента, свертывания и фибринолиза и вызывают дегрануляцию тучных клеток. Эти факторы стимулируют образование из эмигрировавших из сосудов моноцитов макрофагов и их хемотаксис. В адгезированных на поверхности имплантата клетках происходит активация ферментов.



Рис. 2. Кинетика воспалительно-репаративной реакции тканей на имплантацию (по Воловой Т.Г. с соавт., 2009).

ФЭ – фаза экссудации; ФП – фаза пролиферации; Ф, Р – фиброз, рубцевание; В – воспаление; Р – регенерация

Далее основными клетками становятся макрофаги (макрофагальная стадия), которые внедряются в лейкоцитарный вал и фагоцитируют клеточный детрит, продукты распада тканей и имплантированного материала. Макрофаги окружают инородное тело и формируют нейтрофильно-макрофагальный → макрофагальный → макрофагально – фибробластический барьеры, которые предшествуют образованию грануляционной ткани. Макрофаги взаимодействуют с другими клетками через секретлируемые медиаторы (к настоящему времени среди них выделено свыше 40). Макрофагам отводится одна из основных ролей в определении биосовместимости имплантируемых материалов.

В течение пролиферативной (или фибробластической) фазы делящиеся фибробласты под влиянием хемотаксиса мигрируют к имплантату, окружая его рядами. Фибробласты участвуют в образовании коллагеновых волокон, в результате чего спустя 5–10 суток от начала воспаления вокруг инородного тела образуется соединительнотканная капсула. Последняя изолирует инородное тело от окружающих тканей. Формирующаяся вокруг биосовместимых материалов капсула, как правило, тонкая, а вокруг гистотоксических ма-



териалов образуется толстая и плотная. По мере накопления фибробластов и коллагена их рост тормозится в результате взаимодействия волокон и клеток; последнее сопровождается синтезом в клетках ингибиторов роста (кейлонов), разрушением фибробластов, а также превращением их в неактивные фиброциты и фиброкласты, которые фагоцитируют коллагеновые волокна. В результате этих процессов происходит перестройка (ремоделиция) и инволюция соединительной ткани с истончением капсулы [2, 3, 9].

Кроме клеточных элементов важнейшую роль при воспалительно-репаративном процессе играют компоненты экстрацеллюлярного матрикса, продуцируемые фибробластами. К ним относятся коллагены I–XIV типов, из которых основное значение имеют коллагены I и III типов, формирующие коллагеновые волокна (в незрелой ткани превалирует коллаген III типа, а в зрелой – I типа), а также коллаген IV типа, входящий в базальные мембраны сосудов. Основная функция коллагеновых структур – механическая прочность соединительной ткани, а эластичность ее обеспечивается эластическими волокнами, состоящими из белка эластина и гликопротеиновых микрофибрилл. Кислые гликозоаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты трех типов, гепарин, кератансульфат, дерматансульфат, гепарансульфат, бигликан, декорин) представляют углеводные компоненты матрикса, которые существуют в виде сложных углеводно-белковых комплексов, называемых протеогликанами. Их функция – обеспечение проницаемости матрикса, связывание воды, депонирование ряда веществ. Важную роль в матриксе играют также гликопротеиновые молекулы, многие из которых обнаружены только в последние годы [9, 13, 14, 17, 26].

Реакция на инородное тело с временным развитием грануляционной ткани с последующим созреванием в фиброзную можно считать нормальной реакцией на относительно биосовместимый материал. Длительность этого процесса зависит от природы материала и кинетики его деструкции, и может протекать от нескольких дней и недель до нескольких лет и постепенно завершаться замещением соединительной тканью, которая в свою очередь подвержена частичной или полной инволюции. В итоге в месте имплантата формируется рубцовая ткань или полностью регенерированная исходная ткань. Потенциально неблагоприятное развитие соединительнотканной (фиброзной) капсулы вокруг имплантатов может выражаться в следующем [2, 8, 9, 14]:

- при неблагоприятном воздействии со стороны имплантата толщина соединительнотканной капсулы, окружающей его, увеличивается. Однако кровоснабжение капсулы при этом остается недостаточным, что вызывает накопление метаболитов биохимических реакций, с появлением которых нередко связывают возникновение опухолей на месте имплантации полимеров;
- фиброзная капсула может подвергаться кальцификации. При этом уплотненная капсула вызывает нарушение подлежащих тканей и боль;
- капсула с недостаточным кровоснабжением способствует инфицированию имплантата. Это происходит вследствие затруднения миграции форменных элементов крови, а также накопления гибнущих клеток;
- в некоторых случаях, например, при кардиоваскулярном протезировании (клапаны сердца, протезы сосудов, конструкции искусственного сердца), может происходить отделение капсулы от полимерного изделия, что приводит к эмболии (чаще всего это происходит при инфицировании);
- при плохом кровоснабжении и недостаточности лимфотока в капсуле или на границе полимеркапсулы накапливаются продукты деструкции полимерного имплантата с определенной степенью гистотоксичности, что усиливает хронический воспалительный процесс.

Однако возникновение и выраженность воспалительной реакции зависит не только от свойств полимера, но также и от площади поверхности, находящейся в контакте с тканями реципиента. Площадь поверхности контакта в значительной мере определяется конструктивными особенностями текстиля, такими как размер ячеек или же диаметр и количество волокон. Например, для тканых (пористых) изделий, имеющих значительную площадь истинной поверхности, будет наблюдаться более вы-



сокое соотношение макрофагов и гигантских клеток инородных тел в месте имплантации, чем это наблюдается для имплантатов из гладких материалов. Для последних реакция заключается в образовании слоя макрофагов толщиной в одну-две клетки и несколько слоев фибробластов, миофибробластов и коллагеновых волокон. Эти различия определяют степень развития формирующейся грануляционной ткани [5, 7, 10, 14, 31].

На сегодняшний день до конца неясно, почему инертные и неиммуногенные материалы индуцируют это воспаление. Широкое распространение в области исследований биоматериалов имеет теория абсорбции белков, как основного патофизиологического процесса, ответственного за этот тип. Цель этого процесса состоит в изоляции чужеродного тела или биоматериала от тканей хозяина за счет образования некоего искусственного внешнего пространства в области имплантации. Этот же механизм имеет место, например, при туберкулезе, когда организм-хозяин не в состоянии избавиться от воспалительного агента, то есть от туберкулезных микобактерий. Имплантируемые материалы очень быстро (в течение нескольких секунд) после имплантации абсорбируют слой белков реципиента еще до того, как становятся заметны начальные признаки клеточного ответа. В целом считается, что фагоциты в большей степени взаимодействуют с этими спонтанно абсорбированными белками, чем с самим материалом. Иммунологическая активность разрушенных в результате абсорбции белков способствует активации присоединенных фагоцитов. Физико-химические свойства поверхности имплантата и состав абсорбированных белков определяют скорость их деградации и, следовательно, генерируют типичную воспалительную реакцию для каждого материала. В частности, помимо альбумина большую роль в формировании этого типа реакции играет фибриноген и продукты его деградации. Наконец, фагоциты могут распознавать деградированные белки имплантатов и формировать ответ путем инициации ряда воспалительных реакций и реакций заживления, которые обычно активируются за счет образования фибринового сгустка. Начальный воспалительный взрыв, обусловленный высвобождением большого числа потенциальных медиаторов воспаления, вовлекает в процесс и другие клетки, включая Т-клетки, полиморфноядерные и эозинофильные гранулоциты, а также плазматические клетки и фиброциты. В течение нескольких дней этот клеточный «коктейль» формирует ранние гранулемы с характерной стратификацией слоев клеток, что также можно увидеть в процессе созревания по типичным гигантским клеткам чужеродных тел и внешнему фиброзному слою (последняя стадия воспаления). Вместе с тем образование поздних гранул не является статичным проявлением хронического воспаления, а представляет собой хроническое поражение с ускоренным обновлением клеток, которое может существовать даже спустя годы после имплантации. Моноциты и тканевые макрофаги на поверхности полимера подвергаются апоптозу, и их заменяют клетки с периферии [2, 3, 4, 9].

Таким образом, если приведенные выше сведения о характере ответа тканей на имплантацию синтетического материала верны, то хирургические эндопротезы (сетки) следует считать источником типичной воспалительной реакции. Действительно, во всех экспериментальных и клинических исследованиях были выявлены типичные маркеры тканевой реакции на чужеродное тело на поверхности контакта всех сеток, которые в настоящее время присутствуют на рынке [5, 7, 8, 10, 13, 16, 20, 26, 27].

Степень и характер воспалительной реакции на инородное тело зависит не только от свойств полимера, но также и от площади поверхности, находящейся в контакте с тканями реципиента. Площадь поверхности контакта в значительной мере определяется конструктивными особенностями текстиля, такими как размер ячеек или же диаметр и количество волокон [2, 6, 8, 10, 24]. Все вышесказанное привело к смене направления исследований в сторону разработки так называемых «облегченных» полимерных эндопротезов.

Снижение материалоемкости при создании сетчатых имплантатов попытались решить двумя способами: облегчение химически однородных (в основном, полипропиленовых сеток) за счет уменьшения диаметра мононитей и за счет введения в состав протеза волокон из синтетических рассасывающихся полимеров. Облегчение полипропиленовых сеток, достигаемое в результате специальной технологии производства,

обеспечивает, с одной стороны, использование минимума полимерного материала, а с другой – оптимальные манипуляционные свойства и прочность. Основные марки таких эндопротезов – «Optilene Mesh LP» (фирма «Braun», Германия), «Biomech light» («Cousin», США), «Эсфил легкий» («Линтекс», Россия). «Легкие» крупноячеистые сетки имеют меньшую площадь поверхности в сравнении с «тяжелыми» сетками, в связи с чем выраженность тканевой реакции после их имплантации существенно ниже. В дополнение к снижению частоты хронических воспалительных реакций отмечено также выраженное ослабление фиброзной реакции как вокруг всей сетки, так и вокруг каждого волокна [2, 6, 8]. Однако, данных о длительных сроках применения этой группы эндопротезов пока нет.

Второй подход связан с введением в структуру сетки синтетических рассасываемых материалов (полилактидов, поликапрона, полигликолидов). Это эндопротезы «Vipro», «Vipro II», «Ultrapro» (фирма «Ethicon»), «Biomech SR», «4D Dome» (фирма «Cousin»). Однако применение этих изделий в ходе высвобождения продуктов распада синтетических полимеров вызывает повышенную воспалительную реакцию и формирование выраженного фиброза. По мнению производителей, это способствует повышению прочности изделия в результате формирования «протезной фасции» в отдаленном послеоперационном периоде. Завершение гидролиза рассасываемого компонента (составляющего более половины объема сетчатого эндопротеза – в зависимости от вида) происходит в течение 90–120 суток. После этого начинается процесс постепенной дезорганизации сформированной в избыточном количестве (в ответ на воспаление) незрелой соединительной ткани, и, в конечном счете, соединительнотканые волокна, способные нести механическую функцию, окружают только оставшиеся полипропиленовые мононити (формирование «рубцовой сетки»). Когда зона имплантации не испытывает более или менее выраженных нагрузок, прочности «рубцовой сетки» может быть вполне достаточно, в противном случае – данная особенность протеза может стать причиной рецидива. Это подтверждено недавним сравнительным клиническим исследованием, показавшим достаточно высокий процент рецидивов при использовании композитной сетки «Vipro» (17%) по сравнению со «стандартными» протезами (7%) при хирургическом лечении послеоперационных вентральных грыж [4, 5, 13, 36, 37]. Однако применение рассасываемого компонента является в значительной степени неадекватной мерой, так как при этом страдают два важных свойства сетки: биологическая инертность, предсказуемость реакции тканей и прочность с течением времени.

Очевидно, что не существует идеальной операции для лечения грыж и не существует идеального материала для пластики. Еще в 1950 году Cumberland и Scales сформулировали 8 критериев идеального материала для имплантации:

- 1) не должен физически размягчаться тканевыми соками;
- 2) должен быть химически инертным;
- 3) не должен вызывать воспаления или отторжения;
- 4) не должен обладать канцерогенными свойствами;
- 5) не должен вызывать аллергию или сенсibilизацию;
- 6) должен обладать механической прочностью;
- 7) должен быть пригоден для фабричного изготовления;
- 8) должен быть пригоден для стерилизации.

В настоящее время к ним добавлены следующие требования:

- 1) размер пор должен быть достаточным для врастания соединительной ткани;
- 2) эксплантат должен стимулировать рост фибробластов;
- 3) быть достаточно гибким, чтобы сохранять свою целостность.

К настоящему времени «идеальный» протез, сочетающий в себе все перечисленные свойства, не создан. Надеяться на его создание и применение в ближайшее время также не приходится. Кроме того, вызывает сомнение и сама необходимость создания так называемого «идеального» протеза – протеза «на все случаи жизни». В современных условиях выбор материала для протезирования передней брюшной стенки строго дифференцирован в каждой конкретной ситуации с учетом анатомических



особенностей и выбранной методики оперативного вмешательства. Ясно, что свойства материалов, применяемых для наднапоневротической пластики абсолютно неприемлемы для их интраабдоминального расположения, при этом, большинство из них практически не применимы в условиях гнойной раны. В связи с этим считаем более правильным вести речь не о создании «идеального» протеза как такового, а о разработке и внедрении протезов с «заданными биосовместимыми свойствами» – биоинертные, биоактивные, резорбируемые и т.д.

### Литература

1. Бабаджанов, Б.Р. Хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж в условиях инфицирования/ Б.Р. Бабаджанов, Ф.Р. Якубов, М.Б. Бабаджанов // Герниология. 2005. № 2. С. 33-35.
2. Биосовместимость / под ред. В. И. Севастьянова. – М. : И Ц ВНИИ геосистем, 1999. – 368 с.
3. Введение в методы культуры клеток, биоинженерия органов и тканей. В.В. Новицкий [и др.]; под ред В. В. Новицкого. – Томск, 2004. – 385 с.
4. Волова, Т. Г. Полиоксикалкоаноаты-биоразрушаемые полимеры для медицины / Т. Г. Волова, В. И. Севастьянов, Е. И. Шишацкая. – Красноярск : Изд-во «Платина», 2006. – 36 п. л.
5. Григорюк, А.А. Морфологические исследования применения имплантатов с коротким сроком рассасывания для лечения вентральных грыж в эксперименте / А.А. Григорюк, Ю.А. Кравцов // Бюллетень экспер. биол. и мед. 2005. № 12. С. 698-700.
6. Егиев, В.Н. Современное состояние и перспективы герниологии (лекция) / В.Н. Егиев // Герниология. 2006. № 2. С 5-13.
7. Егиев, В.Н. / Сравнительная оценка степени фиксации фибробластов на синтетических эндопротезах, используемых для пластики дефектов передней брюшной стенки / В.Н. Егиев [и др.]// Герниология. 2006.-№2. С 37-41.
8. Егиев, В.Н. Взаимодействие полипропиленовых эндопротезов с тканями передней брюшной стенки / В.Н. Егиев, Д.В. Чижов, Н.В. Филаткина.// Герниология. – 2005. № 2. С 41-49.
9. Пальцев, М.А. Межклеточные взаимодействия/ М.А. Пальцев, А.А. Иванов, С.Е. Северин. 2-е изд. – М.: Медицина, 2003. 288 с.
10. Сурков, Н.А. Изучение особенностей тканевых реакций в зоне имплантации различных видов сетчатых эндопротезов. Значение результатов экспериментальных исследований для клинической хирургии / Н.А. Сурков [и др.] // Герниология 2005. №1. С. 43-47.
11. Федоров, И.В. Отторжение эндопротеза при герниопластики / И.В. Федоров, Л.Е. Славин, А.В. Воронин. // Герниология. 2004. № 2. С. 36-37.
12. Федоров, И.В. Протезы в хирургии грыж: столетняя эволюция / И.В. Федоров, А.Н. Чугунов // Герниология. 2004. № 2. С. 45-52.
13. Хенч, Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Л. Хенч, Д. Джонс. – М. : Техносфера. – 2007. – С. 305. (Серия «Мир биологии и медицины»).
14. Чекмарева, И.А. Процессы репаративной регенерации в ранах при лечении биологически активными перевязочными средствами / И.А. Чекмарева // дисс. докт. биол. наук – М., 2003.
15. Чугунов, А.Н. Современное состояние проблемы лечения послеоперационных вентральных грыж / А.Н. Чугунов. [и др.]// Герниология. 2005. № 4. С. 5-41.
16. Штильман, М. И. Полимеры медико-биологического назначения / М. И. Штильман. – М. : ИКЦ «Академкнига», 2006. – 400 с.
17. Abnormal collagen I to III distribution in the skin of patients with incisional hernia / U. Klinge, Z.Y. Si, H. Zhehg et al. // Eur. Surg. Res. – 2000. – Vol. 32, № 1. – P. 43-48.
18. Bachman, S. Prosthetic material in ventral hernia repair: how do I choose? / S. Bachman, B Ramshaw. // Surg. Clin. North. Amer. 2008. Vol. 88, 1. P. 101-12.
19. Baillie, D.R. Use of human and porcine dermal-derived bioprosthesis in complex abdominal wall reconstructions: a literature review and case report/ D.R. Baillie [et al.]. // Ostomy. Wound. Manage. 2007. Vol. 53, 5 P 30-37.
20. Burger, J.W.A. Evaluation of new prosthetic meshes for ventral hernia repair / J.W.A. Burger [et al.] // Surg. Endosc. 2006. Vol. 20. P. 1320-1325.
21. Babcock, W.W. The range of usefulness of commercial stainless steel cloths in general and special forms of surgical practice / W.W. Babcock // Ann West Med Surg. 1952; 6: 15.
22. Durdeti, J.G., Dacron® mesh in ventral and inguinal hernias.. / L.B. Pemberton, J.G. Durdeti // Am Surgeon. 1974;40:662.



23. Duffy, A. J. Comparison of two composite meshes using two fixation devices in a porcine laparoscopic ventral hernia repair model / A. J. Duffy [et al.] // *Hernia*. 2004. Vol. 8. P. 358-364.
24. Goldenberg, A. Comparative study of inflammatory response and adhesions formation after fixation of different meshes for inguinal hernia repair in rabbits / A. Goldenberg [et al.] // *Acta. Cir. Bras.* 2005. Vol. 20 P 347-352.
25. Jacob, B.P. Tissue ingrowth and bowel adhesion formation in an animal comparative study: polypropylene versus Proceed versus Parietex Composite / B.P. Jacob [et al.] // *Surg. Endosc.* 2007. Vol. 21, 4. P. 629-633.
26. Jansen, P.L. Polymeric meshes induce zonal regulation of matrix metalloproteinase-2 gene expression by macrophages and fibroblasts / P.L. Jansen, M. Kever, R. Rosch. // *FASEB J.* 2007. Vol. 21, 4. P. 1047-1057.
27. Junge, K. Titanium coating of a polypropylene mesh for hernia repair: effect of biocompatibility / K. Junge [et al.] // *Hernia*. 2005. Vol. 9. 151
28. Junge, K. Influence of polyglycaprone 25 (Monocryl) supplementation on the biocompatibility of a polypropylene mesh for hernia repair / K. Junge [et al.] // *Hernia*. 2005. Vol. 9. P. 212-217.
29. Kapischke, M. Comparative investigation of alloplastic materials for hernia repair with improved methodology / M. Kapischke [et al.] // *Surg. Endosc.* 2005.-Vol. 19 P 1260-1265.
30. Klinge, U. Functional and morphological evaluation of a low-weight, monofilament polypropylene mesh for hernia repair / U. Klinge [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* 2002. Vol. 63. P. 129-136.
31. Klosterhafen, B. Influence of implantation interval on the long-term biocompatibility of surgical mesh / B. Klosterhafen [et al.] // *Br. J. Surg.* 2002.-Vol. 89.-P. 1043-1048.
32. Koontz, A.R. The use of tantalum mesh in inguinal hernia repair. / A.R. Koontz // *Surg Gynecol Obstet.* 1951; 92: 101.
33. Maloney, G.E. Operations for hernia: technique of nylon darn. / G.E. Maloney, W.G. Gill, R.C. Barclay // *Lancet.* 1948:2:45.
34. Meyer, W. The implantation of silver filigree for the closure of large hernial apertures / W Meyer // *Ann Surg.* 1902; 36: 767.
35. Peiper, C Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? Experimental studies in the pig and the rabbit / C Peiper [et al.] // *Hernia*. 2006. -Vol. 10. P. 7-12.
36. Rosch, R. Biomaterial-dependent MMP-2 expression in fibroblasts from patients with recurrent incisional hernias / R. Rosch [et al.] // *Hernia*. 2006. Vol. 10. P. 125-130.
37. Tanaka, K. In vivo evaluation of a new composite mesh (10% polypropylene/90% poly-L-lactic acid) for hernia repair / K. Tanaka [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2007. Vol. 18, 6. P. 991-999.
38. Vant Riet, M. Prevention of adhesion formation to polypropylene mesh by collagen coating / M. Vant Riet [et al.] // *Surg. Endosc.* 2004. Vol. 18.-P. 681-685.
39. Weyhe, D In vitro comparison of three different mesh constructions. / D. Weyhe [et al.] // *ANZ J. Surg.* 2008. Vol. 78, 1-2. P. 55-60.
40. Weyhe, D. Improving outcomes in hernia repair by the use of light meshes a comparison of different implant constructions based on a critical appraisal of the literature / D. Weyhe [et al.] // *World. J. Surg.* 2007. Vol. 3 1. P 234-244.

## **BIOCOMPATIBILITY OF THE SYNTHETIC MATERIALS APPLIED IN ABDOMINAL WALL HERNIA SURGERY**

**I.P. Parfenov**  
**A.L. Yarosh**  
**A.V. Soloshenko**  
**E.P. Bitenskaya**

*Belgorod  
State  
University*

*e-mail: ala-loc@yandex.ru*

In a review modern view to the problem of biological compatibility of the synthetic polymeric materials applied for plastics of an abdominal wall are presented.

Key words: biocompatibility, prosthesis.



УДК 612-053.2(082)

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

**К.А. Бочарова**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: bocharova\_k@bsu.edu.ru*

В статье представлены современные аспекты диагностики первичных иммунодефицитных состояний. Ранняя диагностика и адекватная терапия первичных иммунодефицитных состояний позволяет достичь стабильного общего состояния больных при большинстве этих заболеваний. Однако в связи с низкой настороженностью педиатров и врачей общей практики по отношению к первичным иммунодефицитам отмечается неоправданно высокая инвалидизация и смертность пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями, вызванными инфекционными и другими осложнениями.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, врожденный иммунитет, комплемент, дефекты гуморального звена, дефекты клеточного звена иммунитета.

В последние годы население России озадачилось отслеживанием работы иммунной системы индивида. Телевизионные программы и страницы газет и журналов запестрели заголовками: «Что делать, если у Вас иммунодефицит?», «Синдром хронической усталости», «Часто болеющие дети» и т.д. Действительно, динамические изменения показателей иммунной системы происходят в ответ на различные состояния организма: инфекции, травмы, опухоли. Является ли это патологией? В большинстве случаев – нет, это нормальная реакция живого организма. Ведь основная функция иммунной системы – это борьба со всем чужеродным, будь то бактерия или опухолевая клетка. Однако в некоторых случаях изменения иммунной системы носят долгосрочный, патологический характер, и такие состояния называются иммунодефицитными (ИДС). В зависимости от причин возникновения они разделяются на первичные и вторичные. Вторичные ИДС являются следствием серьезных внешних воздействий на организм: ионизирующего излучения, иммуносупрессивной терапии, потери белка (в терминальных стадиях хронической болезни почек), тяжёлых инфекций (например, ВИЧ). По сравнению с первой группой, они встречаются намного чаще, однако, как правило, не представляют больших диагностических проблем, поскольку являются следствием уже известных причин. Напротив, первичные иммунодефицитные состояния отличаются выраженной гиподиагностикой. Нередко больные с первичными ИДС не доживают до адекватного диагноза. Кроме того, проявления и тактика терапии вторичных ИДС во многом схожи с таковыми при первичных ИДС. В большинстве случаев основным как при первичных, так и при вторичных иммунодефицитах является инфекционный синдром. Однако важно помнить, что нарушение основной функции иммунной системы – распознавание своего и чужого – также ведёт к повышенной частоте аутоиммунных, опухолевых и реже – аллергических заболеваний у больных с ИДС. Кроме того, дефекты иммунитета могут сопровождаться избыточной лимфопролиферацией и нарушением контроля воспаления.

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) относятся к группе тяжёлых генетически детерминированных заболеваний, развиваются в результате внутренних дефектов клеток иммунной системы, компонентов комплемента и фагоцитарных клеток, что приводит к нарушениям одного или нескольких механизмов иммунной защиты организма человека. Большинство этих состояний дебютирует в раннем детском возрасте повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям. В настоящее время описано более ста форм ПИДС. Частота встречаемости первичных иммунодефицитов в среднем составляет от 1:10000 человек.

Иммунодефицитные заболевания вызывают повышенную восприимчивость больных к различным инфекциям: больные с дефектами иммуноглобулинов, белков комплемента или фагоцитов высоковосприимчивы к рецидивирующим инфекциям, вызванным капсульными бактериями, такими как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (эти инфекции называют пиогенными инфекциями, так как бактерии участвуют в образовании гноя); а больные с дефектами клеточно-опосредованного иммунитета (Т-лимфоцитов) подвержены тяжелым, и, зачастую даже летальным при неадекватном ведении, инфекциям, возбудители которых широко распространены во внешней среде. У здоровых индивидов к этим микроорганизмам быстро развивается толерантность (такие инфекции получили название оппортунистических инфекций; оппортунистические инфекции включают дрожжевые грибы и наиболее распространенные вирусы, например, вирус ветряной оспы).

#### **Классификация первичных иммунодефицитных состояний.**

Основываясь на имеющихся в настоящее время сведениях о механизмах развития первичных иммунодефицитов, международная классификация подразделяет эти заболевания на следующие основные группы:

- 1) с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета,
- 2) комбинированные иммунодефициты (поражение клеточного и гуморального звена иммунитета),
- 3) дефекты системы фагоцитоза,
- 4) дефекты системы комплемента,
- 5) другие четко очерченные ИДС.

Врачам общей практики нет необходимости досконально знать все ноологии ПИДС, однако важно иметь представление о типичных проявлениях основных групп иммунодефицитов, общих закономерностях их диагностики и лечения.

#### **Оценка иммунитета.**

Немаловажную роль в выявлении ПИДС играет правильная оценка анамнеза заболевания пациента, а также семейного анамнеза. Так, наличие частых, но нетяжело протекающих респираторных вирусных инфекций у детей дошкольного и младшего школьного возраста, как правило, не является достаточным основанием для предположения диагноза ПИДС. Однако частые инфекции у взрослых, наличие в анамнезе больного любого возраста повторных пневмоний, а также тяжелых инфекционных процессов, например сепсиса, гнойного менингита, остеомиелита, гнойных инфекций кожи, требуют проведения лабораторного иммунологического обследования. Наличие в семейном анамнезе смертей детей с клиникой инфекционного заболевания, а также наличие больных с диагнозом первичного ИДС также является фактором риска наличия ПИДС у обследуемого больного. Как было сказано выше, большинство ПИДС дебютируют в детском возрасте. Однако для многих нозологий первичных иммунодефицитов характерны «стёртые формы», впервые проявляющиеся в подростковом и даже взрослом возрасте. Кроме того, при таком заболевании, как общая вариабельная иммунная недостаточность, характерные симптомы могут впервые дебютировать в возрасте старше 20 лет. В связи с этим знание первичных иммунодефицитных состояний необходимо не только педиатрам, но и терапевтам, и врачам других специальностей.

Специализированное иммунологическое обследование проводится в специально оборудованных лабораториях. Однако простейшие лабораторные методы часто позволяют заподозрить ИДС на раннем этапе. Так, стойкая лимфопения (снижение числа лимфоцитов менее 1500/мкл), особенно у детей младшего возраста, как правило, является признаком ИДС с поражением клеточного звена иммунитета. Значительное снижение содержания в сыворотке крови гамма-фракции общего белка на электрофореграмме может свидетельствовать о нарушениях синтеза иммуноглобулинов.

Лабораторные методы выявления иммунодефицитных заболеваний включают оценку функционирования гуморального и клеточного звена иммунитета, системы комплемента, анализ других эффекторных механизмов, включая фагоцитоз и воспалительные реакции. Скрининговое исследование, помимо общего анализа крови, должно начинаться с исследования концентрации иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, с



последующим количественным определением основных клеточных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллеров. Сывороточная концентрация иммуноглобулинов, а также соотношение субпопуляций лимфоцитов зависит от возраста и клинического состояния больного, поэтому при оценке исследования необходимо учитывать возрастные нормы. При подозрении на дефект системы комплемента общая гемолитическая активность комплемента и индивидуальные компоненты комплемента как классического, так и альтернативного пути активации могут быть измерены иммунохимическими и функциональными методами. Оценка иммунного ответа может включать определение гуморального ответа на специфические вакцинальные антигены, например дифтерийные и столбнячные токсины, убитые полиоантигены и т. д. Качественная оценка клеточного иммунитета, как правило, проводится *in vitro*, путём определения ответа лимфоцитов на митогены и специфические антигены. Оценка фагоцитоза проводится методом измерения степени редукции красителя нитро-синего тетразолия после специфического стимулирования клеток крови. Кроме того, активность фагоцитоза пропорциональна количеству погибших микроорганизмов или количеству выработанных радикалов кислорода, которое определяется с помощью хемилюминисценции. Дополнительно возможна *in vitro* оценка хемотаксиса, хемотаксиса, а также продукции и секреции отдельных воспалительных цитокинов.

Для многих первичных иммунодефицитов описана хромосомная локализация дефектного гена, что создаёт основу для выявления генетических носителей и пренатальной диагностики ПИДС. В настоящее время пренатальная диагностика проводится на образцах фетальной крови, амниотических клетках или при биопсии ворсинок хориона.

### **Основные проявления первичных иммунодефицитных состояний.**

#### **Дефекты гуморального звена иммунитета.**

Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета составляют около 70% всех первичных ИДС и включают такие состояния, как общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), агаммаглобулинемия, селективный дефицит субклассов IgG, селективный дефицит IgA, иммунодефицит с гипер-IgM-синдромом, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, а также некоторые другие (редкие) состояния. Лабораторный диагноз этих заболеваний основан на выявлении снижения или отсутствия одного или нескольких классов иммуноглобулинов в сыворотке при относительно нормальных показателях Т-клеточного звена иммунитета. Число В-лимфоцитов может быть нормальным (селективный дефицит IgA), сниженным (общая переменная иммунная недостаточность) или нулевым (агаммаглобулинемия).

Больные с общими дефектами функции В-клеток (гуморальными иммунодефицитами) чаще всего страдают следующими видами рецидивирующих пиогенных инфекций: повторные, длительно текущие бронхо-лёгочные инфекции, пневмонии, воспаления среднего уха, синуситы, а также инфекции кожи, кишечные и системные инфекции. Как правило, инфекционный синдром у этих больных дебютирует после 6-12 месяцев жизни, в период полного катаболизма материнского IgG. К наиболее часто выделяемым у этих больных возбудителям относятся инкапсулированные бактерии, реже выделяются другие виды бактерий, вирусы (особенно характерны энтеровирусные инфекции), грибы, микоплазмы и простейшие. Лёгочные инфекции у больных с агаммаглобулинемией и ОВИН, не получающих адекватной и регулярной заместительной терапии, часто приводят к формированию бронхоэктазов вследствие поражения эластической ткани дыхательных путей. В большинстве случаев гуморальных дефектов иммунитета вирусные инфекции протекают без особенностей в связи с нормальной функцией Т-лимфоцитов. Часто у больных с гуморальными ИДС отмечается гипоплазия миндалин и лимфоузлов.

**Селективный дефицит иммуноглобулина А** – является наиболее распространенным типом иммунологической недостаточности. Значительное снижение сывороточного IgA отмечается в среднем с частотой 1 на 500-700 человек европеоидной расы (данные по другим этническим группам отсутствуют). В большинстве случаев селективные дефициты IgA встречаются спорадически, но описаны и семейные случаи,



где дефект прослеживается во многих поколениях. Предположительно дефект является результатом отсутствия созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов (нарушения этапа конечной дифференцировки В-клеток, в результате чего многие IgA-положительные лимфоциты имеют незрелый фенотип и экспрессируют одновременно IgA и IgD). Пациенты с дефицитом сывороточного IgA склонны к развитию иммунокомплексной патологии (протекающей по III типу реакций гиперчувствительности). Примерно у 20% индивидов с дефицитом сывороточного IgA также отсутствуют IgG2 и IgG4, и, следовательно, они восприимчивы к пиогенным инфекциям. У человека большинство антител к капсулярным полисахаридам пиогенных бактерий принадлежит к субклассу IgG2, поэтому дефицит только IgG2 также приводит к рецидивирующим пиогенным инфекциям. Индивиды с недостаточностью только IgG4 также восприимчивы к рецидивирующим инфекциям.

Критерием диагноза является снижение уровня сывороточного иммуноглобулина А ниже 0,05 г/л у детей старше 4 лет и взрослых при нормальных количественных показателях других звеньев иммунитета.

Несмотря на большую распространенность такого первичного иммунодефицита, как селективный дефицит IgA, часто люди с данным дефектом не имеют клинических проявлений. Наиболее характерными клиническими проявлениями селективного дефицита IgA являются инфекции ЛОР-органов и бронхо-лёгочного тракта, а также аллергические и аутоиммунные состояния, довольно часто отмечается ассоциация селективного дефицита IgA с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, целиакией. Аллергические и аутоиммунные синдромы протекают без каких-либо особенностей, отличающих их от аналогичных состояний у лиц с нормальным количеством IgA в сыворотке. Инфекции бронхо-лёгочного тракта протекают нетяжело и редко переходят в хронические формы. В целом заболевание имеет хороший прогноз.

Специфического метода лечения селективной недостаточности IgA не существует. Лечение аллергических и аутоиммунных заболеваний у пациентов с дефицитом IgA не отличается от таковых у больных без этого иммунодефицита. Больным с выраженным инфекционным синдромом на фоне селективного дефицита IgA для купирования инфекционного синдрома показана заместительная терапия IgG-содержащими препаратами с минимальным содержанием IgA в препарате или с полным его отсутствием для предупреждения развития анафилактических реакций у сенсibilизированных пациентов с анти IgA-антителами.

**Агаммаглобулинемия** является типичным и первым детально изученным иммунодефицитом, описанным еще в 1952 г. как синдром иммунодефицита. Это наиболее тяжёлое заболевание с селективным дефицитом продукции антител. Описанные генетические дефекты приводят к нарушению различных этапов созревания В-лимфоцитов. Заболевание наследуется как X-сцепленно (Болезнь Брутона), так и аутосомно-рецессивно. X-сцепленное заболевание встречается у мальчиков и характеризуется отсутствием или резким снижением числа В-клеток в периферической крови или в лимфоидной ткани, вследствие чего лимфатические узлы у них небольших размеров, а миндалины отсутствуют. Обычно в сыворотке отсутствуют IgA, IgM, IgD и IgE и в небольшом количестве присутствует IgG (менее 2 г/л).

Первые 6-12 месяцев жизни больные дети защищены от инфекции материнскими IgG, полученными при трансплацентарном переносе от матери плоду. Но поскольку запасы IgG истощаются, у детей развиваются пиогенные инфекции. Если дети получают внутривенно иммуноглобулины в высоких дозах, то остаются здоровыми.

Ген X-сцепленной агаммаглобулинемии расположен на длинном плече X-хромосомы. С этой хромосомой связаны многие другие наследственные иммунодефицитные заболевания. Анализ этих генов облегчает пренатальную диагностику иммунодефицита.

Ген, дефектный при X-сцепленной агаммаглобулинемии, недавно идентифицирован как ген В-клеточной тирозинкиназы (btk), и принадлежит к семейству онкогена src. Роль этого гена в созревании В-клеток еще не вполне понятна, но очевидно, что он жизненно важен для этого процесса. Костный мозг мальчиков с X-сцепленной агам-



маглобулинемией содержит нормальное количество пре-В-клеток, но из-за мутации гена *btk* эти клетки не могут созреть в В-лимфоциты.

Таким образом, критериями диагноза является снижение концентрации сывороточного IgG менее 2 г/л при отсутствии IgA, IgM и циркулирующих В-лимфоцитов.

К основным клиническим проявлениям относятся повторные бактериальные инфекции респираторного тракта (бронхиты, пневмонии, синуситы, гнойные отиты), желудочно-кишечного тракта (энтероколиты), реже – кожи. Больные отличаются высокой чувствительностью к энтеровирусам, которые могут вызывать у них тяжёлые энцефалиты. Природа нередко встречающегося склередемо- и дерматомиозитоподобного синдромов выяснена недостаточно, вероятнее всего, они имеют энтеровирусную этиологию.

Также из неинфекционных проявлений у больных отмечаются неспецифический язвенный колит, симптомы сезонной и лекарственной аллергии. У пациентов с агаммаглобулинемиями могут развиваться нейтропении, которые могут осложняться характерными для пациентов с ПИДС инфекциями (*S.aureus*, *P.aerogenosa*).

### **Гипер-IgM-синдром.**

Синдром представляет группу генетически разнородных заболеваний со сходными клиническими и лабораторными проявлениями. Встречаемость данного заболевания в популяции не превышает 1 на 100.000 населения. В основе данного синдрома лежат молекулярные нарушения пути взаимодействия рецептора CD40 на В-лимфоцитах с CD40-лигандом на Т-клетках, приводящие к нарушению переключения синтеза IgM на другие классы иммуноглобулинов. В 70% случаев заболевание наследуется Х-сцепленно, в остальных – аутосомно-рецессивно. Необычный иммунодефицит с повышением уровня IgM приводит к ситуации, когда индивиды имеют дефицит IgG и IgA в сочетании с большим количеством поликлональных IgM.

Больные с гипер-IgM синдромом восприимчивы к пиогенным инфекциям и должны получать лечение внутривенными иммуноглобулинами. У пациентов имеется тенденция к образованию IgM-аутоантител к нейтрофилам, тромбоцитам и другим клеткам крови также, как к тканевым антигенам, и иммунодефицит осложняется аутоиммунной патологией. Ткани больных, в частности, желудочно-кишечный тракт, инфицированы клетками, синтезирующими IgM.

В 70% случаев гипер-IgM наследуется как сцепленное с Х-хромосомой рецессивное заболевание, которое развивается в результате мутации гена лиганда CD40, поскольку этот ген локализован на длинном плече Х-хромосомы в том же участке, что и ген, ответственный за гипер-IgM. Взаимодействие между молекулами CD40 на поверхности В-клеток и лигандом CD40 на активированных Т-клетках является мощным костимулирующим сигналом, необходимым для переключения изотипа иммуноглобулинов и возрастания их аффинности. При гипер-IgM В-клетки не могут переключаться с синтеза IgM на синтез IgG, IgA и IgE, который происходит при нормальном созревании В-клеток.

Гипер-IgM также может наследоваться как аутосомно-рецессивный признак, поражая как девочек, так и мальчиков. Аутосомно-рецессивная форма гипер-IgM обусловлена генетическим дефектом В-клеточного фермента, получившего название индуцированной активацией цитидиндезаминазы. Фермент, активированный в стимулированных В-клетках, конвертирует цитидин в уридин в однострессовой ДНК. Уридин деградирует в урацил, вызывающий разрывы в цепочке ДНК, приводя к рекомбинации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов или к переключению классов иммуноглобулинов.

Основным критерием постановки диагноза гипер-IgM-синдрома является резкое снижение концентраций сывороточных IgG и IgA при нормальном или высоком содержании IgM (более 4г/л). Количество циркулирующих Т- и В-лимфоцитов как правило нормально. Тем не менее, при большинстве разновидностей заболевания отмечаются проявления, характерные для нарушения функции клеточного звена иммунитета (см. ниже).

Клинически гипер-IgM-синдром характеризуется повторными, иногда тяжело протекающими инфекциями. На первом месте стоят поражения респираторного трак-

та, представленные синуситами, бронхитами и пневмониями, вызванные, в частности, и условно-патогенной флорой (*Pneumocystis carinii*). Серьезную проблему при гипер-IgM-синдроме представляют гастроэнтерологические нарушения. Криптоспоридиоз является одной из причин избыточного воспалительного ответа с развитием язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и склерозирующего холангита, нередко приводящего к хронической печёночной недостаточности. У многих больных с этим синдромом выявляются те или иные гематологические нарушения (гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения) и аутоиммунные расстройства, такие как артрит, гломерулонефрит. Часто отмечается гиперплазия лимфоузлов и миндалин, нередко выявляется гепатоспленомегалия. Для этих больных характерны в том числе опухолевые заболевания.

#### **Общая вариабельная иммунная недостаточность.**

Термин «общая вариабельная иммунная недостаточность» (ОВИН) используется для описания группы ещё не дифференцированных синдромов. Все они характеризуются дефектом синтеза антител. Распространённость ОВИН варьирует от 1:50 000 до 1:200 000.

На данный момент ОВИН отнесена экспертами ВОЗ в группу иммунодефицитов с преимущественным нарушением антителогенеза, однако выявлено много данных, свидетельствующих о поражении Т-лимфоцитов, однако дефекты Т-клеток недостаточно определены. Таким образом, снижение продукции иммуноглобулинов, вероятно, связано с нарушением Т-клеточной регуляции их синтеза, т. е. ОВИН в большей степени является комбинированным иммунодефицитом. У большинства больных ОВИН (80%) присутствуют В-клетки, которые не функционируют и являются незрелыми. В-клетки не дефектны, но они не получают необходимые сигналы от Т-клеток и поэтому функционально неактивны. ОВИН не наследуется, но обычно ассоциируется с МНС-гаплотипами HLA-B8 и HLA-DR3.

Диагноз ставится на основании значительного снижения трёх, реже – двух основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) при нормальном или несколько сниженном числе циркулирующих В-клеток, а также нарушения специфического антительного ответа. Перед постановкой диагноза необходимо исключить другие хорошо известные причины агаммаглобулинемии.

Инфекционные проявления ОВИН характерны для всей группы гуморальных дефектов. У индивидов с общим вариабельным иммунодефицитом развивается приобретенная агаммаглобулинемия в возрасте 10-30 лет или старше. Женщины и мужчины болеют в равной степени одинаково. Причина заболевания в целом не известна, но оно может развиваться вслед за инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Больные ОВИН так же, как мальчики с X-сцепленной агаммаглобулинемией, чрезвычайно чувствительны к пиогенным микроорганизмам и к кишечным простейшим *Giardia lamblia*, вызывающим тяжелую диарею.

Среди больных с ОВИН необычно высока частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей. В отличие от X-сцепленной агаммаглобулинемии, у трети больных с ОВИН отмечается спленомегалия и/или диффузная лимфоаденопатия. Встречаются неказеозные гранулемы, напоминающие таковые при саркоидозе. Кроме того, больные с ОВИН подвержены различным аутоиммунным нарушениям в виде гемоцитопений (пернициозной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении, нейтропении), артритов и др., но причины их возникновения еще не известны. Больным ОВИН следует вводить иммуноглобулины внутривенно, чтобы обеспечить необходимую защиту против рецидивирующих пиогенных инфекций.

#### **Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей раннего возраста.**

После рождения дети защищены материнскими IgG, которые катаболизируются с периодом полужизни около 30 суток. В возрасте 3 месяцев здоровые дети начинают синтезировать собственные IgG, хотя образование антител к бактериальным капсульным полисахаридам отсутствует вплоть до второго года жизни. У некоторых детей нормальный синтез IgG может начаться только к 36 месяцам жизни, и до этого срока они восприимчивы к пиогенным инфекциям. В-клетки у этих детей не изменены, но они лише-



ны помощи от CD4+ Т-клеток для синтеза антител. Среди пациентов с транзиторной гипогаммаглобулинемией часто повышена частота инфекционных заболеваний, в основном не угрожаемых для жизни: средние отиты, синуситы, гнойные бронхиты.

Критерии диагностики данного состояния полностью не стандартизованы, о транзиторной гипогаммаглобулинемии можно говорить при снижении концентрации одного или более изотипов иммуноглобулинов более, чем на два стандартных отклонения от нормы у ребенка старше 6 месяцев, но при нормальных показателях специфического антительного ответа и уровнях Т- и В-клеток, соответствующих возрастным нормам. Зачастую заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов таким пациентам не показана.

### **Дефекты клеточного звена и комбинированные дефекты.**

Иммунодефициты с поражением Т-клеточного звена иммунитета разнообразны и варьируют по тяжести инфекционных проявлений и наличию сопутствующей неинфекционной патологии. Эти больные подвержены оппортунистическим инфекциям, вызванным простейшими, вирусами (*Herpes simplex*, *Varicella zoster*, *Cytomegalovirus*) или грибами. Часто эти больные страдают прогрессирующей пневмонией, вызванной вирусом парагриппа 3 типа, цитомегаловирусом или *Pneumocystis carinii*. Поражение той или иной функции Т-лимфоцитов, как правило, ведёт к нарушению специфичности и гуморального ответа, так как функции В-лимфоцитов зависят от нормальной функции Т-лимфоцитов. В связи с этим у таких больных встречается также весь спектр возбудителей, характерных для гуморальных дефектов. К заболеваниям этой группы относятся тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), синдром Диджорджи, дефицит аденозиндезаминазы, дефицит пуриноклеозидфосфоорилазы, наследственная атаксия-тельангиоэктазия, синдром Вискотта-Олдрича и др.

Для большинства комбинированных ИДС, кроме инфекционного синдрома, характерны повышенная частота аутоиммунных заболеваний, в частности нейтропений, тромбоцитопений, артритов, нефритов и др. Кроме того, эти больные с большей частотой подвержены онкологическим заболеваниям, особенно лимфоретикулярного происхождения.

### **Тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность.**

Наиболее серьёзное заболевание из группы комбинированных дефектов – тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), которая проявляется в первые месяцы жизни. Частота ТКИН составляет 1,5 на 100.000 населения. ТКИН представляет собой группу генетически разнородных заболеваний, в основе которых лежит нарушение созревания Т-лимфоцитов с полным отсутствием их функции. В зависимости от генетического дефекта заболевание наследуется Х-сцепленно или аутосомно-рецессивно. Критериями диагноза для всех форм ТКИН являются гипоплазия лимфоидной ткани, лимфопения, выраженное снижение CD3+ лимфоцитов, значительное снижение концентраций сывороточных иммуноглобулинов, раннее начало тяжёлых инфекций. В зависимости от формы заболевания число В-лимфоцитов варьирует от нулевых (Т-В-) до нормальных значений (Т-В+), однако во всех случаях их функция резко нарушена. При некоторых формах ТКИН определяется нормальное число НК лимфоцитов (НК+).

К типичным проявлениям относятся задержка физического развития, хроническая диарея, тяжёлая молочница и грибковые поражения кожи, прогрессирующее поражение респираторного тракта в виде пневмоцистных пневмоний, вирусных, бактериальных инфекций, пневмония и сепсис. При вакцинации БЦЖ у таких больных часто возникает местная или системная БЦЖ-инфекция. При рентгенографии грудной клетки таких больных должно настораживать отсутствие тени тимуса.

### **Синдром Диджорджи.**

В основе синдрома Диджорджи лежит достаточно частая хромосомная абберрация – делеция 22q11.2, приводящая к нарушению формирования органов, происходящих из 3 и 4 жаберной дуги (тимуса, паращитовидной железы, крупных сосудов и др.). Ген, непосредственно отвечающий за развитие данного синдрома, не известен. Синдром характеризуется иммунодефицитом и типичным поражением различных органов. Заболевание варьирует по спектру и тяжести клинических проявлений. Наиболее

тяжёлая форма синдрома ДиДжорджи характеризуется полным отсутствием тимуса и как следствие – полным отсутствием Т-лимфоцитов и нефункциональными В-лимфоцитами. Заболевание протекает так же, как и вышеописанная ТКИН, однако частота «полного» синдрома Ди-Джорджи невелика – 0,2 на 100.000 населения. Гораздо чаще встречаются менее тяжёлые нарушения иммунитета, приводящие к развитию рецидивирующих синуситов, отитов, легочных инфекций. Для синдрома ДиДжорджи также характерны аутоиммунные проявления (цитопении, ревматоидный артрит, тиреоидит) и опухоли (как правило, лимфомы). К неиммунологическим дефектам синдрома относятся пороки сердца (тетрада Фалло, стеноз аорты, перегородочные дефекты, truncus arteriosus), патология нёба (расщепление, подслизистое расщепление, раздвоение увулы), особенности лицевого скелета (низко посаженные оттопыренные уши, антимонолоидный разрез глаз), позднее прорезывание и гипоплазия эмали зубов, скелетные аномалии (аномалии позвоночника, нижних конечностей), гипокальцемия, реже – патология почек, сосудов сетчатки, дизгенезия передней камеры глаз, неврологическая патология (атрофия коры, гипоплазия мозжечка), отставание умственного развития. Эти признаки могут встречаться как изолированно, так и в комбинации друг с другом и иммунологическими дефектами. Лабораторно у больных с синдромом Ди-Джорджи выявляется лимфопения различной степени со снижением Т-лимфоцитов, нарушение их митогенного ответа, повышенное или нормальное число В-лимфоцитов, различная степень снижения уровня иммуноглобулинов.

#### **Синдром Вискотта-Олдрича.**

Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) – это X-сцепленное заболевание, характеризующееся комбинированным иммунодефицитом в сочетании с тромбоцитопенией и экземой. Заболевание является результатом мутации гена, кодирующего белок WASP, который принимает участие в полимеризации актина и формировании цитоскелета. Отсутствие белка WASP в лимфоцитах и тромбоцитах больных приводит к развитию тромбоцитопении, нарушению функций Т-клеток и регуляции синтеза антител. Диагноз типичных форм СВО можно предположить у больных мужского пола при наличии тромбоцитопении с уменьшением размера тромбоцитов в сочетании с экземой и частыми инфекционными заболеваниями бактериальной, реже – вирусной и грибковой этиологии. Однако часто встречаются лёгкие формы заболевания, протекающие с тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом разной степени выраженности, но без выраженного инфекционного синдрома и/или аллергического анамнеза.

Лабораторные изменения при СВО относительно неспецифичны и представлены лимфопенией, в основном за счёт Т-лимфоцитов, снижением функциональной активности Т-клеток, нормальным или сниженным уровнем IgG, повышенным уровнем IgA и IgE и сниженным IgM, нарушенной продукцией антител, особенно к полисахаридным антигенам. Для окончательного подтверждения диагноза является необходимым молекулярно-генетическое исследование.

Клинические проявления заболевания как правило дебютируют на первом году жизни. Геморрагический синдром в виде мелены, носовых кровотечений, кожной геморрагической сыпи чаще всего имеется у всех больных на момент постановки диагноза. Атопические и инфекционные проявления зависят от тяжести течения заболевания. Для больных СВО характерно развитие аутоиммунных заболеваний, среди которых часто встречается аутоиммунная анемия, гломерулонефрит, колит, иммунная нейтропения. У больных с СВО повышен риск развития злокачественных новообразований лимфоретикулярного происхождения.

#### **Атаксия-тельангиэктазия.**

Атаксия-тельангиэктазия (А-Т) (синдром Луи-Бар) – это синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующийся прогрессирующей мозжечковой атаксией, появлением мелких тельангиэктазий, особенно на конъюнктивах, и комбинированным иммунодефицитом. Молекулярный дефект заключается в мутации гена ATM, кодирующего белок, участвующий в репарации двухцепочечных разрывов ДНК и регуляции клеточного цикла.

Характерной лабораторной находкой при А-Т является повышение альфафетопротеина. Иммунологические изменения являются неспецифическими и включают



снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, инверсию соотношения CD4+/CD8+, снижение или отсутствие IgA, IgG2, IgG4 и IgE, реже выявляются концентрации иммуноглобулинов, близкие к норме, или дисиммуноглобулинемия в виде резкого снижения IgA, IgG, IgE и значительного повышения IgM. Клинические проявления могут существенно отличаться у разных больных. Прогрессирующая мозжечковая атаксия и тельангиэктазии присутствует у всех. Склонность к инфекциям колеблется от очень выраженной до весьма умеренной. Практически для всех больных характерна высокая частота развития злокачественных новообразований.

#### **Синдром Ниймеген.**

Синдром Ниймеген отличается наличием у больных характерного фенотипа и иммунодефицита. В основе заболевания лежит мутация гена NBS1, кодирующего белок нибрин, который принимает участие в восстановлении двухнитевых разрывов ДНК. Для больных характерно нарушение функций Т-клеток. Концентрации сывороточных иммуноглобулинов у больных с синдромом Ниймеген колеблются от субнормальных значений до агаммаглобулинемии. Клинически у большинства больных отмечаются различные инфекции, характерные для комбинированных дефектов иммунитета. Злокачественные новообразования встречаются с очень высокой частотой.

#### **Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром.**

В основе аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (АЛПС) лежат первичные дефекты апоптоза лимфоцитов, что приводит к потере контроля над пролиферацией лимфоидных клеток и негативной селекцией лимфоцитов. Заболевание имеет полигенную природу и связано с нарушением функции белков Fas-опосредованного пути апоптоза. Все известные на настоящий момент дефекты наследуются аутосомно-рецессивно. Диагноз АЛПС можно предположить при наличии у больного поликлональной гипериммуноглобулинемии (повышены один или несколько классов сывороточных иммуноглобулинов), выраженного увеличения лимфоузлов, гепатоспленомегалии (при исключении других, в т. ч. онкологических, причин этих симптомов). Характерным лабораторным признаком АЛПС является наличие двойных негативных CD4-CD8- лимфоцитов, в норме отсутствующих в периферической крови. Однако подтверждением диагноза является выявление дефекта апоптоза *in vitro*. Основными клиническими проявлениями АЛПС являются лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунные гемоцитопении в виде гемолитической анемии и/или агранулоцитоза и/или тромбоцитопении и другие аутоиммунные расстройства (неспецифический язвенный колит, артрит, узловатая эритема, сиалоаденит и др.). У большинства больных выявляются аутоантитела к различным клеткам и тканям организма.

#### **Синдром гипериммуноглобулинемии E.**

Молекулярная природа синдрома гипериммуноглобулинемии E (гипер-IgE-синдром) до настоящего времени не изучена. Тип наследования, вероятно, аутосомно-доминантный. Гипер-IgE-синдром характеризуется повторными (обычно стафилококковыми) абсцессами подкожной клетчатки, лёгких (приводящих к образованию пневмоцеле), паренхиматозных органов, а также аномалиями скелета, грубыми чертами лица (гипертелоризм, широкая переносица), дерматитом, повышенной склонностью к переломам костей. Иммунологический механизм заболевания не выяснен. Для заболевания характерны эозинофилия, крайне высокий уровень сывороточного IgE, нарушение хемотаксиса нейтрофилов.

#### **Дефекты системы фагоцитоза.**

Дефекты продукции и функции клеток фагоцитарной системы предрасполагают к развитию пиогенных и грибковых инфекций, а также к инфекциям, вызванным внутриклеточными микроорганизмами. К наиболее частым возбудителям у этих больных относятся *Pseudomonas*, *Serratia marcescans*, *Staphylococcus aureus*, а также грибы рода *Aspergillus* и *Candida*. К этой группе заболеваний относятся такие состояния, как хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), дефицит молекул адгезии лимфоцитов, синдром Грисцелли и др. Лёгочные инфекции отмечаются у этих больных наиболее часто. К другим характерным инфекционным проявлениям относятся гнойный лимфаденит, подкожные абсцессы, остеомиелит и сепсис.

Дефекты системы фагоцитоза не связаны с повышенным риском развития неинфекционной патологии, например опухолей или аутоиммунных заболеваний.

#### **Хроническая гранулематозная болезнь.**

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) является типичным заболеванием данной группы. Выявлено четыре молекулярных дефекта, лежащих в основе ХГБ. В зависимости от генетического дефекта заболевание наследуется X-сцепленно или аутосомно-рецессивно. Все молекулярные дефекты вызывают дисфункцию фермента НАДФ-оксидазы, что ведёт к нарушению образования кислородных радикалов в нейтрофилах и внутриклеточного киллинга. Для больных ХГБ характерны инфекции, вызванные в основном каталаза-продуцирующими микроорганизмами (стафилококки, кишечная палочка, сальмонелла, нокардия), с поражением лёгких, кожи и подкожной клетчатки, лимфатических узлов, печени и с формированием воспалительных гранулем и абсцессов. У 10-17% больных отмечаются обструкция мочевыводящих путей, энтериты и колиты. Большую опасность для больных с ХГБ представляют инфекции, вызванные грибами, отличными от рода *Candida* (например, аспергиллез). Диагноз ХГБ подтверждается выявлением снижения продукции перекисных радикалов при оценке с помощью методов люминол-зависимой хемилюминисценции и НСТ-теста, а также выявлением характерных мутаций.

#### **Дефекты системы комплемента.**

Дефекты системы комплемента являются наиболее редкой разновидностью ПИДС (1-3 %). Описаны наследственные дефекты практически всех компонентов комплемента. Наиболее часто встречается дефицит C2 компонента. Дефекты ранних фракций комплемента (C1-C4) сопровождаются высокой частотой аутоиммунных заболеваний, в т. ч. системной красной волчанки. Дефекты терминальных компонентов (C5-C9) предрасполагают к развитию тяжёлых инфекций, вызванных представителями рода *Neisseria*. Дефицит C3 компонента часто по клиническим проявлениям напоминает гуморальные ПИДС и сопровождается тяжёлыми рецидивирующими инфекциями: пневмонией, менингитом, перитонитом. С другой стороны, некоторые больные с дефицитом C2, C4, C9 могут не иметь никаких клинических проявлений. Универсальной терапии этих состояний не существует, она зависит от конкретных клинических проявлений. Особняком в этой группе заболеваний стоит врождённый ангионевротический отёк, вызванный дефицитом C1-ингибитора, в основе которого лежит снижение концентрации и/или функции C1-ингибитора – практически единственно ингибитора системы комплемента, а также кинин-калликреиновой системы. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. Частота инфекционных проявлений у этих больных может быть несколько повышена, однако основным симптомом заболевания являются рецидивирующие отеки конечностей, брюшной полости, лица и гортани. Отеки могут возникать самопроизвольно, а также провоцироваться стрессом, минимальной травмой, инфекцией. В патогенезе отёков лежит образование вазоактивных веществ, отличных от гистамина, в связи с чем терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами при этом состоянии не эффективна.

#### **Основные подходы к терапии и ведению больных с первичными иммунодефицитными состояниями.**

Основными задачами ведения больных с ПИДС являются:

- 1) коррекция имеющегося иммунологического дефекта,
- 2) профилактика и/или адекватная терапия инфекционных проявлений,
- 3) раннее выявление и терапия неинфекционных проявлений,
- 4) социальная адаптация детей с ПИДС.

Несмотря на то, что больные с первичными иммунодефицитом проходят специальное обследование и терапию в специализированных стационарах, основная роль в выявлении этих состояний принадлежит врачам первичного звена. В связи с этим Европейское и Панамериканское общества иммунодефицитов (ESID, PAGID) предложили использовать следующие критерии риска ПИДС:

- 1) частые заболевания верхних дыхательных путей;
- 2) дошкольники: 9 и более,



- 3) школьники: 5-6 и более,
- 4) взрослые: 3-4 и более,
- 5) более двух синуситов в год,
- 6) более двух пневмоний в год,
- 7) повторные тяжёлые кожные гнойные процессы,
- 8) упорная молочница у лиц старше одного года,
- 9) отсутствие эффекта от длительной антибактериальной терапии,
- 10) более двух тяжёлых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.),
- 11) оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.),
- 12) повторные диареи,
- 13) наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте, с клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния.

При наличии одного или нескольких из этих признаков больному показано проведение иммунологического обследования и консультация специалиста-иммунолога.

### Литература

1. Гомес, Л.А. Клинико-иммунологическая характеристика иммунодефицитных синдромов с ведущей Т-клеточной недостаточностью / Л.А.Гомес, М.Н.Ярцев, А.В.Филатов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1989. – № 34(2). – С. 13-16.
2. Кондратенко, И.В. Первичные иммунодефициты / И.В.Кондратенко, А.А. Бологов. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 233 с.
3. Щербина, А.Ю. Иммунология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанов. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 432 с.
- Щербина, А.Ю. Иммунодефицитные состояния / Щербина, А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. // Трудный пациент. – 2007. – Т.5, №2. – С. 5-10.
4. Ballow, M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency // *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:581-91.
5. Buckley, R. The child with the suspected immunodeficiency. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: Saunders, 2000:588-90.
6. Buckley, R.H. Primary cellular immunodeficiencies // *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:747-57.
7. Buckley, R.H. Primary immunodeficiency or not? Making the correct diagnosis // *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):756-8.
8. Champi, C. Primary immunodeficiency disorders in children: prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment // *J Pediatr Health Care*. 2002 Jan-Feb;16(1):16-21.
9. Conley, M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies) // *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
10. Frank, M.M. Complement deficiencies // *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1339-54.

## PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES: THE PROBLEMS OF DIAGNOSTICS

**К.А. Bocharova**

*Belgorod  
State  
University*

*e-mail:Bocharova\_k@bsu.edu.ru*

The contemporary aspects of primary immunodeficiency diseases performed in update. The early diagnostics and sufficient therapy of primary immunodeficiency diseases makes it possible to get stable common status in this patients. But because with bad information among pediatricians and general practitioners about primary immunodeficiency diseases, there is a high mortality and a lot of disabled persons in patients with primary immunodeficiency diseases caused by infectious and other complications.

Key words: primary immunodeficiency diseases, T cells, B cells, phagocytes, complement, immune dysregulation syndromes, innate immunity.



УДК 618.1:612.017.1

## АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ – ПЕРВАЯ ЛИНИЯ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ

**О.П. Лебедева<sup>1</sup>**  
**Н.А. Рудых<sup>1</sup>**  
**И.С. Полякова<sup>1</sup>**  
**С.П. Пахомов<sup>1</sup>**  
**М.И. Чурносков<sup>1</sup>**  
**Н.И. Самборская<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Белгородский  
государственный  
университет

<sup>2</sup>Перинатальный центр  
областной клинической больницы  
им. Святителя Иоасафа, г. Белгород

e-mail:safonova2@yandex.ru

В статье изложены данные литературы, посвященные некоторым механизмам врожденного иммунитета женских половых путей: антимикробным пептидам, оказывающим прямой антимикробный и иммуномодулирующий эффект, и образраспознающим рецепторам, обеспечивающим информирование организма о проникновении патогена. В обзоре представлен краткий анализ роли вышеуказанных механизмов в антиинфекционной защите женских половых путей.

Ключевые слова: Толл-подобные рецепторы, NOD-рецепторы, дефензины, кателицидин LL37/hCAP 18, антипротеазы, женская репродуктивная система.

В норме влагалище колонизировано несколькими сотнями видов бактерий-комменсалов, которые защищают его от проникновения патогенных микроорганизмов. Такие виды бактерий, как лактобациллы, способствуют установлению кислой среды во влагалище путем расщепления гликогена до образования молочной кислоты. Кислотность среды во влагалище, в свою очередь, играет ключевую роль в формировании влагалищного микробиоценоза и предотвращении восходящей инфекции, так как для развития патогенных микроорганизмов требуется более щелочная среда. Слизистая оболочка репродуктивного тракта обеспечивает механический барьер для инфекции и приспособлена для динамических изменений, которые постоянно происходят в этой нестерильной среде вследствие половых контактов и изменений собственной эндогенной микрофлоры.

В отличие от нижних отделов женских половых путей (влагалища, эктоцервикса и эндоцервикса на небольшом протяжении), верхние отделы репродуктивного тракта женщины, включая полость матки и маточные трубы, практически свободны от микроорганизмов. Механизмы, ответственные за подобное распределение микрофлоры в женском репродуктивном тракте, неизвестны. Предполагается, что различная иммунологическая толерантность репродуктивного тракта женщины к собственной микрофлоре обусловлена более активными сигналами системы врожденного иммунитета верхних отделов женских половых путей и меньшей ее восприимчивостью к антигенным стимулам в нижних отделах [18].

Система врожденного иммунитета обеспечивает более быстрый и примитивный по сравнению с системой приобретенного (адаптивного) иммунитета ответ на инфекцию, что достигается наличием антимикробных белков (дефензинов) на поверхности слизистых, выработкой цитокинов, активацией системы комплемента и фагоцитарным ответом. Эти механизмы обеспечивают элиминацию патогена и ведут к развитию типичного воспалительного процесса.

Врожденный иммунитет слизистых женских половых путей уникально адаптирован ко всем изменениям, происходящим в репродуктивной системе, включая менструацию, оплодотворение, имплантацию, беременность и роды. Доказано, что система врожденного иммунитета всех отделов половых путей подвержена изменениям под влиянием эстрогенов и прогестерона [3, 4].

Первой линией защиты от патогенов являются образраспознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PRR), включающие в себя семейства NOD-рецепторов

(nucleotide-binding oligomerization domain) и Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR), а также натуральные антимикробные пептиды (natural antimicrobe peptides, NAPS) [11].

Образраспознающие рецепторы, расположенные на поверхности клеток эпителия или внутриклеточно, распознают ряд патоген-ассоциированных молекулярных структур микроорганизмов (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и некоторые эндогенные белки [15]. Связывание патоген-ассоциированных молекул с образраспознающими рецепторами активирует экспрессию цитокинов и хемокинов, а также выработку антимикробных пептидов.

Антимикробные пептиды выделяются на поверхности эпителия и способны повреждать мембраны большинства микробных патогенов. Они секретируются постоянно, но их выработка может усиливаться в ответ на активацию Толл-подобных рецепторов элементами бактерий, грибов, вирусов и простейших.

Основная роль антимикробных пептидов защите женских половых путей от патогенов заключается в их микробицидном действии и в регуляции как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа [9]. Антимикробные пептиды представлены дефензинами, кателицидинами, секреторным ингибитором лейкоцитарных протеаз, элафином и лизоцимом (рис. 1) [11].

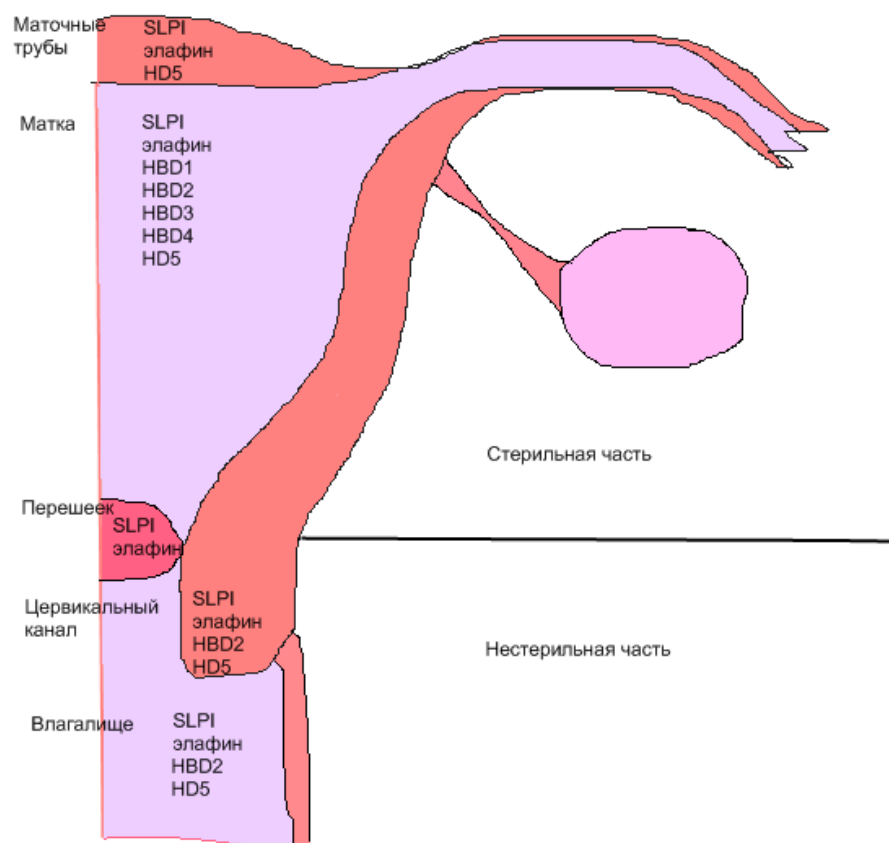


Рис. 1. Экспрессия антимикробных пептидов в женских половых путях вне беременности.

SLPI – секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз, HD – человеческие  $\alpha$ -дефензины, HBD – человеческие  $\beta$ -дефензины

Дефензины, или катионные белки, представляют собой один из важнейших компонентов защиты женского репродуктивного тракта. Основными их источниками являются лейкоциты, нейтрофилы и эпителиальные клетки слизистой половых путей.

У человека описаны 2 группы дефензинов:  $\alpha$  – дефензины (human defensins – HD) и  $\beta$ -дефензины (human-beta defensins – HBD), которые различаются расположением дисульфидных связей в молекулах [2].

Известно 6  $\alpha$  – дефензинов, из которых 4 (human neutrophilic peptides – HNP 1 – 4) синтезируются в нейтрофилах и в меньшей степени в других иммунокомпетентных клетках: натуральных киллерах, В- и Т-лимфоцитах, моноцитах и макрофагах. Они находятся внутриклеточно в гранулах и высвобождаются путем дегрануляции в очаге воспаления. HD 5 и 6 экспрессируются эпителиальными клетками репродуктивного тракта [1].

У человека обнаружены 4  $\beta$ -дефензина, которые экспрессируются эпителиальными клетками и выделяются на поверхности слизистой, обеспечивая ее антиинфекционную защиту. В отличие от  $\alpha$ -дефензинов, которые накапливаются в нейтрофильных гранулах и участвуют в системном иммунном ответе,  $\beta$ -дефензины выделяются на поверхности слизистой и обеспечивают ее антиинфекционную защиту.

Микробицидные свойства дефензинов обусловлены их электростатическим взаимодействием с бактериями. Положительно заряженные пептиды электростатически взаимодействуют с отрицательно заряженными анионными группировками фосфолипидных мембран микроорганизмов во многих участках, при достижении определенной критической концентрации происходит образование сквозных дыр, что приводит к лизису бактерии. При этом соматические клетки организма хозяина не повреждаются, так как в электростатических зарядах мембран клеток про- и эукариот имеются различия [24].

Дефензины обладают широким спектром антибактериальной и противогрибковой активности, обе группы дефензинов способны ингибировать развитие вирусной инфекции, в том числе ВИЧ [21]. Кроме того, они способны индуцировать продукцию цитокинов, в частности ИЛ-8 и Ил-1 $\beta$ . Стимулирование  $\alpha$ -дефензинами CD4+ Т-лимфоцитов увеличивает продукцию ими  $\gamma$ -интерферона, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8. Дефензины также вызывают дегрануляцию тучных клеток, в результате чего из них высвобождается гистамин и простагландины. В то же время HNP1 способен ограничивать тканевое повреждение за счет способности ингибировать как классический, так и лектиновый путь активации комплемента, а также участвует в заживлении ран, усиливая синтез коллагена I и III типов [1].

Важную роль в защите женских половых путей имеет также выработка антипротеаз. Известно, что выраженное воспаление приводит к разрушению тканей, в значительной степени из-за действия протеаз, выделяемых иммунокомпетентными клетками. Защита тканей хозяина от повреждений, вызванных чрезмерным иммунным ответом, осуществляется с помощью антипротеаз: элафина (elafin) и секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI). SLPI подавляет действие целого ряда протеаз, включая эластазу, трипсин и катепсин G. Элафин ограничивает действие эластазы и протеиназы 3 [4, 11]. Оба белка также обладают микробицидной активностью, преимущественно против грамотрицательных и грамположительных бактерий.

SLPI и элафин экспрессируются на всем протяжении женских половых путей, они обнаружены во влагалище, шейке матки, эндометрии и маточных трубах. Наибольшая концентрация SLPI обнаружена в шеечной слизи. Показано также, что секреция SLPI и элафина увеличивается при внесении в нижние отделы половых путей частиц бактериальной стенки, содержащих липополисахариды. Нейтрофилы выделяют элафин преимущественно в фазу десквамации эндометрия (во время менструации), в то время как эпителиальные клетки половых путей экспрессируют SLPI в лютеиновую фазу менструального цикла [11].

Еще одна группа противомикробных пептидов, которые обнаружены в женских половых путях – это кателицидины. Это семейство антимикробных пептидов обнаружено у млекопитающих и насчитывает около 30 видов веществ, но у человека обнаружен только LL37/hCap18. Он экспрессируется преимущественно эпителиоцитами влагалища и нейтрофилами и обладает широким спектром антибактериальной, противови-



русной и противогрибковой активности. LL-37 форма человеческого кателицидина способна стимулировать хемотаксис тучных клеток, нейтрофилов и CD4+ Т-лимфоцитов [5].

Антимикробные пептиды играют значительную роль в защите от заболеваний, передающихся половым путем. Катионные белки цервико-вагинальной слизи являются ключевым фактором, подавляющим вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [23]. Интересно, что HBD3 обладает не только прямой противовирусной активностью, но и способен связывать и снижать уровень ВИЧ-1 корецептора CXCR4 [10]. Цервико-вагинальный секрет половых путей здоровых женщин способен ингибировать вирус простого герпеса, что коррелирует с уровнем дефензинов в цервикальной и шеечной слизи [13].

В ряде исследований было показано, что риск заражения ВИЧ и генитальным герпесом возрастает у пациенток с бактериальным вагинозом, у которых наблюдаются изменения влагалищной флоры, проявляющиеся в снижении числа лактобактерий и увеличении количества анаэробной флоры. E. Valore с соавт. (2006) показали, что антимикробная активность влагалищного секрета у пациенток с бактериальным вагинозом снижается, наблюдается уменьшение концентраций HBD1 и HBD2, а также HNP 1-4 по сравнению со здоровыми женщинами и пациентками с вульвовагинальным кандидозом [22]. Это коррелировало с низким числом нейтрофилов и уровнем интерлейкина-8. Однако, уровень дефензинов быстро приходил в норму после лечения бактериального вагиноза. Авторы объясняют снижение уровней антимикробных пептидов при данном дисбиозе низкой способностью *Gardnerella vaginalis* индуцировать иммунный ответ. Так, гарднереллы, в отличие от лактобактерий, не индуцируют выработку HBD2, интерлейкина-1 и интерлейкина-8 эпителиальными клетками влагалища, что связано с отсутствием на их поверхности липополисахаридов и низкой концентрацией пептидогликана. В связи с этим не происходит активации Толл-подобных рецепторов 1, 2 и 4, и выработка антимикробных пептидов снижается. При бактериальном вагинозе также снижается уровень SLPI и элафина [11]. Имеются также другие доказательства того, что замещение собственной микрофлоры патогенной влияет на развитие иммунного ответа. Так, *Staphylococcus aureus*, выделенный из пазух носа при хроническом рините, не индуцирует выработку HBD 2 и 3 слизистой носа, а *Shigella flexneri* подавляет синтез антимикробных пептидов в тонком кишечнике [19, 20].

Распознавание структур хламидий происходит через Толл-подобные рецепторы 2 и 4, при этом происходит увеличение синтеза SLPI в маточных трубах [11].

M.E. Klotman с соавт. (2008) обнаружили, что выработка HD5 и 6 также повышается в ответ на гонорейную инфекцию. Однако, несмотря на то, что у здоровых женщин антимикробные пептиды уменьшают риск инфицирования ВИЧ, в присутствии супернатанта *Neisseria gonorrhoeae* или инфицированных возбудителем эпителиальных клеток увеличивается проникновение вируса иммунодефицита человека в клетки Т-хелперы CD4. Этот эффект является дозозависимым и наблюдается только при высоких концентрациях дефензинов, более 10 мкг./мл [14]. Полученный авторами *in vitro* неожиданный результат был подтвержден клиническими исследованиями P. Levinson с соавт. (2009), которые установили, что высокие уровни дефензинов и антимикробных пептидов связаны с увеличением риска передачи ВИЧ [17]. Так как во всех случаях высокие уровни дефензинов наблюдались у пациенток, имеющих сопутствующие заболевания, передающиеся половым путем, авторы предполагают, что именно возбудители половых инфекций, а не только высокие уровни дефензинов, способствуют трансмиссии ВИЧ. Однако интересно, что увеличение числа копий генов, кодирующих HBD, снижает риск передачи ВИЧ [16]. Противоречия в полученных результатах требуют дальнейших исследований данной проблемы.

Было также установлено, что большинство  $\alpha$ -дефензинов (HNP 1-4 и HD5) обладают выраженной антивирусной активностью против папилломавирусной инфекции, в то время как  $\beta$ -дефензины практически не влияют на передачу папилломавирусов [6]. HNP2 и HBD2 также способны рекрутировать дендритные клетки в участки с эпителиальной дисплазией, вызванной папилломавирусами [12]. Таким образом, дефензины могут регулировать иммунный ответ при диспластических про-



цессах и раке шейки матки, вызванном вирусом папилломы человека. Есть данные, что дефензины способны защищать от рака предстательной железы. Так, при раке простаты выявляется снижение уровня HBD1, увеличение же количества HBD1 индуцирует разрушение опухолевых клеток [7]. Кателицидин LL-37, напротив, способствует развитию рака яичника [8].

Таким образом, антимикробные пептиды женских половых путей играют ключевую роль в защите репродуктивного тракта. Однако, их роль в развитии инфекционных заболеваний женской половой системы изучена гораздо меньше, чем респираторного и желудочно-кишечного тракта, кожи и глаз. Важным предметом дальнейших исследований должно стать изучение взаимодействия дефензинов с другими компонентами врожденного иммунитета. Кроме того, в настоящее время трудно оценить, что в большей степени влияет на иммунный ответ – прямое бактерицидное и противовирусное действие или их иммуномодулирующий эффект, которые, по-видимому, могут быть разнонаправленными. Все это требует проведения дальнейших исследований экспрессии антимикробных пептидов репродуктивного тракта женщин.

*Статья подготовлена в рамках выполнения госконтракта № 14.740.11.0248 от 17.09.2010 г.*

### Литература

1. Будихина, А. С. α-дефензины – антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции/ А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2008. – №5. – С.317-320.
2. Лебедева, О.П. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция/ О.П. Лебедева [и др.] // Научные Ведомости БелГУ. Медицина. Фармация. – 2009. – № 12 (67). – С. 25-30.
3. Макаров, О. В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет./ О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // – М.: Гэотар-медиа, 2007. – 176 с.
4. Beagley, K. Regulation of adaptive immunity by female sex hormones oestradiol and progesterone/ K. Beagley, C. Gokel // FEMS Immunol and Med Microbiol Rew. – 2003. – Vol.38. – p.13-22.
5. Braff, M. Structure-function relationship among human cathelicidin peptides/ M. Braff [et al.].// J Immunol. – 2005. – 174. – p. 4271-4278.
6. Buck, C. V. Human α--defensins block papillomavirus infection/ C. V. Buck [et al.].// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – № 103. –p. 1516–1521.
7. Bullard, R. S. Functional analysis of the host defense peptide human \_ defensin-1: new insight into its potential role in cancer/ R. S. Bullard [et al.]. // Mol. Immunol. – 2008. – № 45. – p. 839–848.
8. Coffelt, S. B. The pro-inflammatory peptide LL-37 promotes ovarian tumor progression through recruitment of multipotent mesenchymal stromal cells. / S. B. Coffelt, F. C. Marini, K. Watson // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – № 106. – p. 3806–3811.
9. Doss, M. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity/ M. Doss [et al.]. // Journ. Leukoc. Biol. – 2010. – Vol. 87. – p. 1-14.
10. Feng, Z. Cutting edge: human \_ defensin 3—a novel antagonist of the HIV-1 coreceptor CXCR4./ Z. Feng [et al.]. // J. Immunol. – 2006. – № 177. – p. 782–786.
11. Horne, A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract/ A. W. Horne, S. Stock, A. King // Reproduction. – 2008. – № 135. – p. 739-749.
12. Hubert, P. Defensins induce the recruitment of dendritic cells in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions formed in vitro and transplanted in vivo./ P. Hubert, , L. Herman, , C. Maillard, J. H. Caberg [et al.]. // FASEB J. –2007. – Vol.21. – p. 2765–2775.
13. John, M. Cervicovaginal secretions contribute to innate resistance to herpes simplex virus infection/ M. John, M. J. Keller, E. H. Fam [et al.] // J. Infect. Dis.- 2005. -№ 192. – p. 1731–1740.
14. Klotman, M. E. *Neisseria gonorrhoeae*-induced human defensins 5 and 6 increase HIV infectivity: role in enhanced transmission/ M. E. Klotman, A. Rapista, N. Teleshova [et al.]. //J. Immunol. – 2008. – Vol. 180. – p. 6176–6185.
15. Koga, K. TLR receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders/ K. Koga, G. Mor// Am. J. of Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 63. – p. 587-600.
16. Milanese, M. Copy number variation of defensin genes and HIV infection in Brazilian children/ M. Milanese, [et al.]. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. -2009. – № 50. – p. 331–333.



17. Levinson, P. Levels of innate immune factors in genital fluids: association of  $\alpha$ -defensins and LL-37 with genital infections and increased HIV acquisition/ P. Levinson, R. Kaul, J. Kimani [et al.]// AIDS. – 2009. – Vol. 23. – p. 309–317.
18. Nasu, K. Pattern recognition via Toll-like receptor system in the human female reproductive tract/ K. Nasu, H. Nahara// Mediators and Inflammation. – Vol. 2010 (2010). – ID 976024. – 12 p.
19. Quinn, G. A. Suppression of innate immunity by a nasal carriage strain of *Staphylococcus aureus* increases its colonization on nasal epithelium./ G. A. Quinn, A. M. Cole// Immunology. – 2007. – № 122. – p. 80–89.
20. Sperandio, B. Virulent *Shigella flexneri* subverts the host innate immune response through manipulation of antimicrobial peptide gene expression/ B. Sperandio, B. Regnault, J. Guo [et al.]. // J. Exp. Med. – 2008. – № 205. – p. 1121–1132.
21. Sun, L. Human  $\beta$ -defensins suppress human immunodeficiency virus infection: potential role of mucosal protection/ L. Sun// J of Virol. – 2005.-Vol. 79, №22. – p. 1418-1429.
22. Valore, E. V. Reversible deficiency of antimicrobial polypeptides in bacterial vaginosis/ E. V. Valore, D. J. Wiley, T. Ganz // Infect. Immun. – 2006. – Vol. 74. – p. 5693–5702.
23. Venkataraman, N. Cationic polypeptides are required for anti-HIV-1 activity of human vaginal fluid. / N. Venkataraman [et al.]. //J. Immunol. – 2005. -№ 175. – p. 7560–7567.
24. Yount, N.Y. Immunoconsilium: perspectives in antimicrobials/ N.Y. Yount, M.K. Yeaman // Protein peptide letters. – 2005.- № 12.- p. 49-67.

## ANTIMICROBIAL PEPTIDES – THE FIRST LINE OF ANINFECTIOUS DEFENCE IN FEMALE REPRODUCTIVE TRACT

**O.P. Lebedeva<sup>1</sup>**  
**N.A. Rudyh<sup>1</sup>**  
**I.S. Polyakova<sup>1</sup>**  
**S.P. Pakhomov<sup>1</sup>**  
**M.I. Churnosov<sup>1</sup>**  
**N.I. Samborskaya<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Belgorod  
State  
University*

<sup>2)</sup> *Perinatal Center of Belgorod  
Region Hospital of St. Ioasaf*

*e-mail:safonova2@yandex.ru*

In the article the recent data, devoted to innate immunity of female reproductive tract, are considered. Natural antimicrobial peptides show direct antimicrobial and immunomodulatory effects, pattern recognition receptors inform immunity about pathogen invasion. In the overview brief survey of above mentioned factors of innate immunity in antiinfectious defence of female reproductive tract is presented.

Key words: Toll-like receptors, NOD-receptors, defensins, cathelicidin LL37/hCAP 18, anti-proteases, female reproductive tract.

## ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ЖЕНСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА И ИХ ЛИГАНДЫ

**О.П. Лебедева<sup>1</sup>**  
**П.В. Калуцкий<sup>2</sup>**  
**С.П. Пахомов<sup>1</sup>**  
**М.И. Чурносов<sup>1</sup>**  
**П.А. Карпов<sup>1</sup>**  
**Н.И. Самборская<sup>3</sup>**

*<sup>1)</sup> Белгородский  
государственный  
университет*

*<sup>2)</sup> Курский государственный  
медицинский университет*

*<sup>3)</sup> Перинатальный центр  
областной клинической больницы  
Святителя Иоасафа, г. Белгород*

*e-mail: safonova2@yandex.ru*

В обзорной статье рассмотрены локализация и функции образраспознающих рецепторов женских половых путей, их роль в распознавании половых инфекций и индукции иммунного ответа, а также пути регуляции их экспрессии.

Ключевые слова: Толл-подобные рецепторы, инфекции, передаваемые половым путем, врожденный иммунитет.

Поверхность слизистых респираторного, желудочно-кишечного и урогенитального тракта отделяет наружную, нестерильную среду, от внутренней, и таким образом представляет собой первую линию защиты женских половых путей. Система врожденного иммунитета слизистых включает в себя механический, химический и клеточный компоненты. Механический компонент представляет собой физический барьер, а также включает в себя такие физиологические функции эпителия, как движения ресничек, десквамацию и секрецию слизи. Химический компонент представлен растворимыми и связанными с клеткой образраспознающими рецепторами, а также антимикробными пептидами. Третий компонент врожденного иммунитета – клеточный, включает в себя эпителиальные клетки, стромальные фибробласты а также лейкоциты [16].

Основной целью системы врожденного иммунитета является быстрая реакция на инфекционный агент с последующим развитием иммунного ответа. В основе активации системы врожденного иммунитета лежит распознавание лигандов образраспознающими рецепторами.

Распознавание микроорганизмов эффекторами врожденного иммунитета основано на детекции высококонсервативных структур, свойственных большой группе микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших). Эти структуры, постоянно присутствующие у многих микробных агентов (липополисахариды, флагеллин, нуклеиновые кислоты и др.), в отличие от специфических антигенов, разных для каждого микроорганизма, называются патоген-ассоциированными молекулярными образцами (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs), а распознающие их рецепторы врожденной иммунной системы – образраспознающими рецепторами (pattern-recognition receptors – PRRs). Распознавание микроорганизмов системой врожденного иммунитета является пусковым моментом, обеспечивающим успешную защиту от патогенов [1].

Образраспознающие рецепторы обнаружены на многих клетках иммунной системы, включая эпителиальные клетки, фибробласты, дендрциты и нейтрофилы. Среди нескольких групп образраспознающих рецепторов, найденных у человека, наиболее значимыми являются Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) [2, 3].

Как видно из таблицы 1, они способны распознавать консервативные химические структуры, синтезируемые микроорганизмами – бактериями, вирусами, про-



стейшими, а также эндогенные лиганды, образующиеся при повреждении собственных тканей организма, например, белки теплового шока, полисахаридные фрагменты гепаринсульфата, гиалуроновую кислоту, фибриноген, фибронектин и мРНК [16].

Хотя каждый из Толл-подобных рецепторов связывается со своим специфическим лигандом, все они имеют значительное сходство в структуре и механизме действия.

Таблица 1

### Толл-подобные рецепторы человека и их лиганды

TLR	Лиганд
TLR 1	триацетилированные липопептиды, модулин (бактерии) Pam3Cys-Ser-(Lys) <sub>4</sub> (синтетический липопротеин)
TLR2	пептидогликан, липопротеин, липопептиды, атипичные липополисахариды, липотейхоевая кислота, фенол-растворимый модулин, липоарабиноманнан (бактерии) зимозан (грибы) гликолипиды (простейшие) белковая оболочка вирусов Pam3Cys-Ser-(Lys) <sub>4</sub> (синтетический липопротеин)
TLR3	двухцепочечная РНК (вирусы) мРНК (хозяин) poly I:C (синтетическая двухцепочечная РНК)
TLR4	липополисахариды, липотейхоевая кислота (бактерии) маннан, глюкуроноксилманнан (грибы) белок теплового шока 60, гликоинозитолфосфолипиды (простейшие) белковая оболочка вирусов, F-протеин (вирусы) белки теплового шока 60 и 70, полисахаридные фрагменты гепарина сульфата, гиалуроновая кислота, фибриноген, фибронектин (хозяин)
TLR5	флагеллин (бактерии)
TLR6	диацетилированные липопептиды, модулин, растворимый туберкулезный фактор (бактерии)
TLR7	одноцепочечная РНК (вирусы) одноцепочечная РНК (хозяин) имидазохинолин (синтетический противовирусный препарат) локсорибин (аналог гуанозина)
TLR8	одноцепочечная РНК (вирус) одноцепочечная РНК (хозяин)
TLR9	неметилированная ДНК (бактерии, простейшие, вирусы) гемозоин (простейшие) комплекс хроматина и иммуноглобулина G (хозяин)
TLR10	неизвестны

Толл-подобные рецепторы, распознающие структуры клеточной стенки бактерий (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR 6) [10, 18], экспрессируются преимущественно на поверхности клетки, в то время как TLR 3, 7, 8 и 9, способные связываться с нуклеиновыми кислотами, располагаются внутриклеточно на поверхности эндосом [7, 11].

Связывание TLR с лигандом приводит к выработке цитокинов и антимикробных пептидов, что происходит путем внутриклеточной передачи сигнала двумя возможными путями. Первый путь связан с включением адаптерного белка MyD88 (белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88), который активирует ядерный транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, инициирующий в ядре транскрипцию генов провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов. Кроме того, TLR3 и TLR 4 способны запускать иммунный ответ по MyD88-независимому пути. Он осуществляет-



ся посредством адаптерного белка, индуцирующего интерферон-1 $\beta$  (Toll/IL-1 domain-containing adaptor inducing interferon-1 $\beta$ , TRIF), что приводит к фосфорилированию интерферон-регулирующего фактора-3 (IRF-3). Альтернативный путь стимулирует выработку интерферонов I типа и активацию интерферон-индуцируемых генов [1, 5].

**TLR1, TLR2 и TLR6.** TLR2 по структуре сходен с TLR1 и TLR6. TLR2 формирует гетеродимеры с TLR1 и TLR6 что необходимо для распознавания диацетилованных и триацетилованных липопептидов. Комплекс TLR 1 и TLR 2 распознает различные микробные компоненты, такие, как пептидогликан грамположительных и грамотрицательных бактерий, фенол-растворимый модулин *Staphylococcus aureus* и гликолипиды *Treponema maltophilum*. В женских половых путях TLR2 способен также распознавать пептидогликан *Chlamydia trachomatis*, липополисахарид и фрагменты пептидогликана *Neisseria gonorrhoeae* и фосфолипидоманнан *Candida albicans*. TLR2 также вовлечен в распознавание компонентов вирусов простого герпеса I типа и цитомегаловируса. TLR2 в совокупности с TLR6 распознают белки клеточной стенки микоплазмы [6].

Экспрессия TLR1 и TLR6 обнаружена в эпителиальных клетках маточных труб, эндометрии, эндоцервиксе, экзоцервиксе и влагалище. TLR1 экспрессируется также маточными натуральными киллерами, эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками шейки матки и миометрия. TLR6 экспрессируется маточными натуральными киллерами и стромальными фибробластами влагалища.

Экспрессия TLR2 выявлена в эпителии фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки и влагалища, а также гладкомышечных клетках шейки матки и влагалища, клетках стромы эндометрия и маточных натуральных киллерах [8].

Экспрессия TLR 2 и TLR 6 значительно увеличивается в секреторную фазу менструального цикла. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  способен снижать экспрессию TLR2 гладкомышечными клетками шейки матки [19].

**TLR3.** Этот рецептор распознает двухцепочечную РНК и рассматривается как основной медиатор противовирусного иммунного ответа. Двухцепочечная РНК при вирусной инфекции может возникать из нескольких источников. Геном вируса может изначально быть в виде двухцепочечной РНК. Однако даже одноцепочечные РНК-вирусы могут содержать дефектные части, состоящие из двух цепей РНК. Внутриклеточная двухцепочечная РНК может образоваться несколькими путями. У вирусов, содержащих одну цепь РНК, образование второй цепи является обязательной стадией репродукции. У ДНК-вирусов комплиментарная мРНК часто синтезируется на концах вирусного генома. Реже встречаются случаи, когда TLR3 активируется мРНК хозяина, которая выделяется из распадающихся клеток организма хозяина.

TLR3 распознают мРНК целого ряда вирусов, попадающих в половые пути женщины – вирус простого герпеса, вирус папилломы человека, вирус гепатитов В и С, цитомегаловирус, ВИЧ. Кроме того, TLR3 способен распознавать двухцепочечную РНК простейших, например, *Shistosoma mansoni*, что свидетельствует о вовлечении этого рецептора в противовирусный ответ [14].

TLR3 экспрессируется в эпителии маточных труб, эндометрия, шейки матки и влагалища, а также в стромальных фибробластах влагалища и шейки матки и маточных натуральных киллерах.

TLR3 запускают MyD88-независимый путь передачи сигнала, что приводит к выработке интерферонов и провоспалительных цитокинов через позднюю активацию NF- $\kappa$ B [17].

**TLR4.** Лигандом этого рецептора являются липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Кроме того, TLR4 распознает белок теплового шока 60, гликофосфолипиды простейших и белковую оболочку вирусов. В клинических исследованиях показана способность TLR4 связываться с липополисахаридами *Neisseria gonorrhoeae*, липополисахаридами и белками теплового шока *Chlamydia trachomatis*, маннаном *Candida albicans*.



TLR4 экспрессируется в маточных трубах, эндометрии, шейке матки и влагалище, гладкомышечных клетках матки и шейки матки, стромальных клетках эндометрия и маточных натуральных киллерах [12].

**TLR5** распознает флагеллин, который является белковым компонентом бактериальных жгутиков. Предполагается, что TLR5 служит сенсором для бактерий, способных проникать через эпителий.

TLR5 экспрессируется в эпителиоцитах маточных труб, эндометрия, влагалища, шейки матки, эндо- и эктоцервикса, гладкомышечных и эндотелиальных клетках, маточных натуральных киллерах. Флагеллин посредством активации TLR5 индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов [15].

**TLR7 и TLR8** распознают собственную и вирусную одноцепочечную РНК (например, ВИЧ). Оба вида рецепторов обнаружены в эпителиоцитах фаллопиевых труб, эндометрия, влагалища, шейки матки, строме эндометрия. TLR7 экспрессируются также маточными натуральными киллерами, в то время как экспрессия TLR8 этими клетками не выявлена. Имиквимод (агонист TLR7) и CLO75 (агонист TLR8) способны стимулировать продукцию ИЛ-8 в клетках эндометрия, маточных труб и шейки матки [9].

**TLR9** распознает метилированную ДНК бактериальных и вирусных геномов. Показано, что TLR9 играет роль в первичном иммунном ответе при генитальном герпесе и цитомегаловирусной инфекции. Экспрессия TLR9 обнаружена в эпителиоцитах фаллопиевых труб, эндометрия, влагалища, шейки матки, строме эндометрия, но отсутствует в натуральных маточных киллерах [9, 11].

**TLR10.** Специфический лиганд для TLR10 не найден. Экспрессия этого рецептора выявлена только в эпителии маточных труб и натуральных маточных киллерах [20].

Последние исследования доказали, что экспрессия Толл-подобных рецепторов зависит также от фазы менструального цикла, однако данные исследований противоречивы. Так, Hirata et al. (2007) предполагают, что экспрессия мРНК TLR 2-4 и TLR 9 выше в перименструальный период [13], в то время как Aflatoonian et al. (2007) выявили пиковую экспрессию мРНК TLR 2-6, TLR 9 и TLR10 в секреторную фазу цикла [4].

Таким образом, Толл-подобные рецепторы являются первыми сигнальными молекулами, распознающими лиганды микроорганизмов и координирующими иммунный ответ слизистой оболочки женских половых путей. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят установить роль системы сигнальных рецепторов в поддержании нормальной микрофлоры женских половых путей и восприимчивости к заболеваниям, передающимся половым путем.

*Публикация подготовлена в рамках выполнения гранта Президента РФ МК-1564.2010.7*

### Литература

1. Ахматова, Н.К. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противои инфекционный/ Н.К. Ахматова, Киселевский М.В. // М: Практическая медицина. – 2008. – 255 с.
2. Лебедева, О.П. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция/ О.П. Лебедева, П.В. Калущкий, С.П. Пахомов и др. // Научные Ведомости БелГУ. Медицина. Фармация. – 2009. – № 12 (67). – С. 25-30.
3. Макаров, О.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет/ О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская// М.: Гэотар-медицина, 2007. – 176 с. Медицинское информационное агентство, 2004. – 134с.
4. Aflatoonian, R. Menstrual cycle-dependent changes in TLR in endometrium/ R. Aflatoonian, E. Tuckerman, S.L. Elliott et al. // Human Reprod. – 2007. – 22. – p.586-593.
5. Akira S. Myeloid differentiation factor 88-dependent and independent pathways in toll-like receptor signaling/ S. Akira, K. Hoshino// J Infect Dis., 2003. – Vol. 187 (Suppl 2). – S. 356–363.
6. Akira, S. Toll receptor families: structure and function/ S. Akira// Seminars in Immunology. -2004. -Vol.16(1). – p. 1–2.
7. Diebold S.S., Kashino T., Hemmi H. et al. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA // Science, 2004. – Vol. 303, № 5663. – 1529-1531.
8. Fazeli, A. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans / A. Fazeli, C. Bruce, D.O. Anumba // Human Reproduction.- 2005. – Vol. 20(5). – p. 1372–1378.



9. Hart, K.M. Functional expression of pattern recognition receptors in tissues of the human female reproductive tract/ K.M. Hart, A.J. Murphy, K.T. Barrett et al. // *Journal of Reproductive Immunology*. 2009. – Vol. 80 (1-2). – p. 33–40.
10. Hayashi, F. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5/ F. Hayashi, Smith K.D., Ozinsky A. et al. // *Nature*, 2001. – Vol. 410, № 6832. – p. 1099-1103.
11. Hemmi, H. A. Toll-like receptor recognizes bacterial DNA/ Hemmi H. A., Takeuchi O., Kawai T. et al. // *Nature*, 2000. – Vol. 410, № 6813. – p. 740-745.
12. Hirata, T. Evidence for the presence of Toll-like receptor 4 system in the human endometrium/ T. Hirata, Y. Osuga, Y. Hirota et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(1):548–556
13. Hirata, T. Expression of TLR 2, 3, 4 and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle/ T. Hirata, Y. Osuga, Y. Hirota et al. // *J Reprod Immunol*. – 2007. – 74. – p.53-60.
14. Kariko, K. mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3/ K. Kariko, H. Ni, J. Capodici, M. Lamphier, D. Weissman // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279(13). – p. 12542–12550.
15. Lin, Z. Modulation of expression of Toll-like receptors in the human endometrium/ Z. Lin, J. Xu, X. Jin, X. Zhang, F. Ge// *American Journal of Reproductive Immunology*.- 2009. – Vol.61 (5). – p. 338–345.
16. Nasu, K. Pattern recognition via Toll-like receptor system in the human female reproductive tract / K. Nasu, H. Nahara// *Mediators of Inflammation*. – 2010. – ID 976024. – p. 12.
17. Sen, G.C. Transcriptional signaling by double-stranded RNA: role of TLR3. / G.C. Sen, S.N. Sarkar // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2005. – Vol. 16(1). – p. 1–14.
18. Takeuchi, O. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components/ O. Takeuchi, K. Hoshino, T. Kawai et al.// *Immunity*, 1999. – Vol. 11, №4. – p. 443-451.
19. Watari, M. Lipopolysaccharide induces expression of genes encoding pro-inflammatory cytokines and the elastin-degrading enzyme, cathepsin S, in human cervical smooth-muscle cells/ M. Watari, H. Watari, I. Nachamkin, J.F. Strauss // *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. – 2000. – Vol. 7(3). – p. 190–198.
20. Zhang, D. A Toll-like receptor that prevent infection by uropathogenic bacteria/ D. Zhang, G. Zhang, M.S. Hayden, et al. // *Science*. - 2004. – Vol. 303(5663). – p. 1522–1526.

## **TOLL-LIKE RECEPTORS OF FEMALE REPRODUCTIVE TRACT AND THEIR LIGANDS**

**O.P. Lebedeva<sup>1</sup>**  
**P.V. Kalutsky<sup>2</sup>**  
**S.P. Pakhomov<sup>1</sup>**  
**M.I. Churnosov<sup>1</sup>**  
**P.A. Karpov<sup>1</sup>**  
**N.I. Samborskaya<sup>3</sup>**

<sup>1)</sup> *Belgorod State University*

<sup>2)</sup> *Kursk State Medical University*

<sup>3)</sup> *Perinatal Center of Region Hospital of St. Ioasaf, Belgorod*

*e-mail:safonova2@yandex.ru*

In the review localization and functions of pattern-recognition receptors, their role in sexually transmitted infection recognition and immune response induction are presented.

Key words: Toll-like receptors, sexually transmitted infections, innate immunity.



## ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

УДК 796.091.2

### ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФИЗИЧЕСКОМ ВОСПИТАНИИ СТУДЕНТОВ ВУЗОВ КАК ПУТЬ К ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЮ

**В.М. Наскалов<sup>1</sup>**  
**Н.И. Жернакова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Полоцкий  
государственный  
университет,  
г. Новополоцк, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru*

Одним из способов внедрения инновационных технологий в физическое воспитание студентов вузов является создание студенческих оздоровительно-реабилитационных центров, которые призваны снижать влияние таких факторов, как гиподинамия и гипокинезия, действие стрессовых ситуаций. Разработанная и внедренная в оздоровительно-реабилитационном центре программа способствовала повышению оздоровительного эффекта от занятий физическими упражнениями.

Ключевые слова: инновационные технологии, образование, студенты, оздоровительно-реабилитационный центр, программа, физические упражнения, оздоровительный эффект.

В настоящей статье мы представляем результаты внедрения системы здоровьесбережения в разделе физического воспитания студентов в Полоцком государственном университете с учетом опыта реализации программы «Здоровьесбережение» в Белгородском государственном университете.

Эффективное осуществление комплексного подхода к физическому воспитанию студентов предусматривает использование современных педагогических технологий. Под педагогической технологией понимается проект учебно-воспитательного процесса как модель этого процесса, как закономерности и принципы его организации, как система учебно-воспитательного процесса, как сам процесс, как методы, средства, операции, способы, приемы, условия, формы организации учебно-воспитательного процесса [6, с. 2-7].

Педагогические технологии позволяют свести к минимуму экстремумы в преподавании и перевести его на путь предварительного проектирования учебно-воспитательного процесса и последующей практической реализации.

Одним из современных методологических подходов, позволяющих переосмыслить современное состояние педагогической деятельности как образовательного пространства и наметить пути его модернизации в стране, является инновационная деятельность. Инновация – это результат реализации новых идей и знаний с целью их практического использования для удовлетворения определенных запросов человека, общества и государства. При этом критериями инновации должны быть научная новизна и ее практическое воплощение. В сфере физической культуры и спорте накоплен определенный багаж современных инновационных технологий, которые направлены на формирование нового подрастающего поколения, обладающего необходимым уровнем физической и спортивной культуры. Среди основных инновационных технологий выделим: спортивно ориентированное физическое воспитание; лично ориентированное физическое воспитание; профессионально ориентированное физическое

воспитание; экологическое образование; олимпийское образование; спортивно-патриотическое воспитание; мониторинг состояния физического здоровья, физического развития и физической подготовленности детей, подростков и молодежи; нетрадиционные методы оздоровительной физической культуры [4, с. 10].

Указанные технологии не нашли еще в полной мере воплощения в практической педагогической деятельности, и от этого существенно сдерживается инновационный процесс при модернизации физкультурного образования в целом. Это указывает на тот факт, что инновационные технологии в оздоровительной физической культуре не имеют достаточного методологического обеспечения и, как следствие этого, слабое их практическое воплощение.

Технология в физическом воспитании – это взаимосвязанная упорядоченная совокупность оптимальных и эффективных средств, методов и приемов, направленных на обеспечение планируемого спортивного результата или показателя физической подготовленности при метрологическом врачебно-педагогическом контроле [2, с.2].

Технологии в спортивной педагогике и дидактике составляют часть интеллектуального вектора физической культуры и физкультурных знаний, которые опираются на фундаментальные науки. Согласно классификации знаний в области физической культуры на четырех уровнях, предложенной В.К. Бальсевичем, технологии являются аспектами второго и третьего уровня, т.е. включают в себя социальные и биологические детерминанты процессов освоения физкультурных ценностей и частные научные дисциплины (их технологические продолжения), определяющие конкретные пути и средства реализации достижений науки в практике физкультурных интересов человека. Современные технологии в физическом воспитании направлены на поиски оптимумов физической активности человека [1, с.23].

Технологии преподавания физической культуры должны обеспечивать системный подход к подготовке специалистов на базе современных достижений теории и методики физического воспитания и спортивной тренировки, соответствующих современному уровню развития знаний, реальным образовательным задачам обучающихся, развивающимся потребностям общества. Специфику высокой степени готовности к социально-профессиональной деятельности инновационными технологиями. Эта деятельность в системе многоуровневого физического воспитания и физкультурного образования предусматривает разработку различных научно обоснованных оздоровительных и образовательных программ. Предложенные программы должны способствовать увеличению двигательной активности студентов в недельном цикле, повышению валеологической грамотности и снижению отрицательного влияния как факторов учебной аудиторной деятельности, так и окружающей внешней среды.

Актуальной проблемой теории и практики оздоровительной физической культуры является разработка методологических основ для выполнения Государственной программы по формированию здорового образа жизни населения Республики Беларусь на 2002-2006 гг., а также требований Государственного физкультурно-оздоровительного комплекса Республики Беларусь. Для этого необходимо создавать такие технологические модели оздоровительной физической культуры, которые существенно изменили бы проблемную ситуацию, отношение личности к своему здоровью. В этой связи создание педагогических технологий, учитывающих все формы организационно-педагогической деятельности (учебную и внеучебную), условия, обеспечивающие включение студенческой молодежи в ЗОЖ, имеет особо важное значение. А моделирование и внедрение в практику научно-образовательных и консультативно-оздоровительных центров по ЗОЖ представляется на сегодня актуальной и социально необходимой проблемой.

Попытки реформировать физкультурно-оздоровительную работу старыми организационными формами в Беларуси на современном этапе не дают желаемых результатов. Например, с целью решения проблемы формирования здорового образа жизни среди населения в поликлиниках городов созданы специальные кабинеты. Содержание деятельности этих кабинетов заключается в формировании у населения позитивного отношения к своему здоровью и системы взглядов, направленных на выбор



стиля здорового образа жизни. Однако, в работе кабинетов используются устаревшие методики информационного и медицинского обеспечения, которые пока не дают реальных практических результатов. Не уделяется внимания вопросам оптимальной двигательной активности как одного из компонентов ведения ЗОЖ. Анализ их деятельности показал, что они еще пока не стали центрами по формированию здорового образа жизни среди населения. В среднем ежедневно посещает кабинеты всего около 20 человек.

Одним из условий здорового образа жизни является оптимальный двигательный режим. Поэтому, учитывая постоянное увеличение заболеваемости населения планеты, по рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) разрабатываются национальные программы оздоровления типа “Здоровье для всех” во многих странах мира. В Центральной и Северной Европе развернуто “тримерское движение”, пропагандирующее здоровый образ жизни, а в Австралии культивируется программа “Лайф” (жизнь). Эти программы имеют четко регламентированные ориентиры профилированного внедрения средств кондиционной тренировки, спортивных занятий и активно-двигательных рекреативных игр, квалифицированно разработанные для оздоровления методические установки, внедряемые для самостоятельного использования массовым контингентом населения. Их дополняет мощное информационное обеспечение [17, с.185-194]. В России развивается “спартанское” движение, целью которого является использование гуманных игровых форм соревнований для организации активного, творческого отдыха, социальной реабилитации и т.д. Проведен ряд “спартианских” игр (Москва, 1995г.) и 1-й открытый “спартианский” студенческий турнир (Москва, 1996г.). В некоторых городах подобные игры внедрены в систему воспитания, образования и организации досуга школьников и дошкольников [15, с.31-32; 18, с.64-68]. Делается многое для оздоровления населения и в Беларуси. Приняты Государственные программы развития ФКС: Программа оздоровления населения, пострадавшего от Чернобыльской катастрофы; Государственная программа по формированию ЗОЖ среди населения Республики Беларусь на 2002–2006 годы; Государственный физкультурно-оздоровительный комплекс Республики Беларусь (I–IV ступень, возраст 7-21 год); Государственная программа развития Полоцкого региона как туристического центра на 2005–2015гг. В школах введен третий урок ФК и развернуто строительство новых современных спортивных сооружений во многих городах Беларуси.

Процесс реализации этих программ предусматривает, прежде всего, повышение педагогического профессионализма в сфере ФК, что невозможно без освоения преподавателями различных типов и видов образовательных технологий. К образовательным технологиям относятся: технологии проблемного, программированного, развивающего, активного, модульного и игрового обучения, информационные, управленческие, воспитательные и системноисследовательские технологии, технологии личностно ориентированного обучения [16, 192 с.]. Перечисленные технологии могут иметь место в процессе физического воспитания студентов, но для этого необходимо осуществлять повышение научно-педагогического образования преподавателей. Однако, научно-педагогическое образование немислимо без процесса формирования информационной культуры специалиста физического воспитания.

В этой связи целесообразно говорить о выстраивании модели инновационного развития физического воспитания и физкультурного образования. Данная модель должна содержать этапы обучения. На первом этапе выстраиваются взаимосвязи предметных знаний и профессиональных технологий, формируется инновационное мышление. На втором этапе создаются новые знания и умения, изучаются инновационные технологии, влияющие на повышение качества обучения. На третьем этапе изучается научная и инновационная методология с последующим ее применением на практике [4, с.10; 14, с.11-15].

Решение задач оздоровительной физической культуры возможно обеспечить в результате деятельности оздоровительно-реабилитационного центра (ОРЦ). В основе разработанной модели деятельности оздоровительно-реабилитационного центра находятся инновационные технологии, сущность которых составляют нетрадиционные

оздоровительно-реабилитационные технологии [3, с.23; 6, с.2-7; 10, с.12; 11, с.51-55; 13, с.177-181].

Целью ОРЦ является совершенствование механизма реализации образовательных и оздоровительных программ, направленных на формирование культуры здорового образа жизни, формирование позитивного отношения к своему здоровью и проведение научных исследований в данном направлении.

Основными задачами деятельности центра являются:

1. Создание мониторинга состояния здоровья студентов.
2. Формирование общественного мнения, поднимающего престиж здоровья.
3. Разработка современной системы оздоровления и ее научная апробация.
4. Обеспечение теоретическими, методическими и организационными основами ЗОЖ.
5. Внедрение современных инновационных технологий для организации оздоровительно-реабилитационных мероприятий и совершенствование оздоровительных систем.
6. Содействие разностороннему развитию организма, сохранению и укреплению здоровья, повышению уровня физического развития, физической подготовленности, профессионально значимых физических качеств студентов.
7. Создание условий для эффективного использования средств физической культуры и спорта в условиях экологического «дискомфорта» в регионах со значительным загрязнением химическими веществами атмосферного воздуха.
8. Овладение инструкторскими умениями и навыками, основами научной деятельности, консультаций, пропагандистской работы.

Для реализации цели и поставленных перед студенческим оздоровительно-реабилитационным центром задач предусмотрена деятельность трех основных технологических блоков (см.рис.).

Целью информационно-управленческой деятельности оздоровительно-реабилитационным центром является организация физкультурно-оздоровительной работы со студентами во вне-учебное время с реализацией инновационных проектов. Деятельность ОРЦ позволяет решать два основных социальных вопроса. Первый связан с проблемой свободного времени студентов (отвлечение от пристрастия к вредным привычкам), а второй – со снижением влияния отрицательных факторов внешней среды и учебной деятельности. Для решения этих вопросов в оздоровительно-реабилитационном центре применяются средства физической реабилитации.

Непременным условием применения средств реабилитации в центре является обеспечение автоматизированного контроля и обработки компонентов этой деятельности для последующей конкретизации ее направленности и содержания.

Информационно-управленческие мероприятия в структуре центра включают:

1. Контроль за деятельностью органов или угнетенных под воздействием нагрузки их функций (контрольно-технологический компонент).
2. Формирование условий применения средств рекреации (педагогический компонент).
3. Создание приборов срочной информации с подключением к ПЭВМ (информационный компонент).
4. Разработка программного обеспечения для компьютерного контроля (научный компонент).
5. Разработка программ для занятий различными видами и формами реабилитаций (образовательный компонент).

Особенностью условий деятельности этого блока заключается в создании «искусственной окружающей среды». Работы ряда авторов позволили прийти к выводу о целесообразности организации такого искусственного внешнего окружения, биотехнические средства которого могут способствовать не только процессу реабилитации, но и создавать условия для более эффективного использования средств ФКС. Использование нетрадиционных методик и реализующие их средства, которые способствовали бы ускоренному вос-



становлению утраченных или ослабленных физиологических функций организма в результате воздействия вредных веществ [9, с.49; 10, с.12; 18, с.64-68].

Суть методики «искусственно созданной окружающей среды» заключается в том, чтобы создать нормативные условия для занятий физическими упражнениями и оздоровительной тренировкой в экологически неблагоприятной среде. Поскольку во многих городах и населенных пунктах, расположенных вблизи промышленных предприятий, из-за выбросов отходов производства создается повышенное загрязнение воздушного бассейна, существует реальная угроза здоровью человека. Но главное заключается в том, что занятия физическими упражнениями вблизи источников загрязнения не приносят необходимого оздоровительного эффекта. Некоторые авторы предлагают для территорий, степень загрязнения атмосферного воздуха которых на уровне 2–3 и более ПДК, навесы над игровыми и спортивными площадками. Однако эти мероприятия имеют низкий коэффициент полезности при сильных передвижениях воздушных масс и более высокий при выпадении осадков [8, с.51-54].

Для территорий с превышением ПДК в 4–5 и более раз наиболее эффективны крытые сооружения с искусственной экологической средой, созданной с помощью адаптированных для спортивных сооружений воздухоочистителей.

Для территорий с комплексным загрязнением, когда на радиационном фоне имеется повышенный уровень химического загрязнения атмосферного воздуха, наиболее эффективно применять фотокаталитические фильтры. В отличие от накапливающих различные загрязнения адсорберов они расщепляют органику, запахи и вредные химические соединения до безвредных веществ. Благодаря этому очиститель с фотокаталитическим фильтром никогда не станет источником загрязнения, каким может стать адсорбционный очиститель, если вовремя не заменить отработанный фильтр. Принцип действия фотокаталитического фильтра основан на свойстве ультрафиолетового излучения расщеплять сложные вещества в присутствии катализатора.

Созданные при помощи воздухоочистителя искусственные условия комфортности воздушной среды позволяют, как показали наши исследования, проводить занятия ФУ с большим оздоровительным эффектом по сравнению с обычными условиями.

Как гигиеническо-естественные процедуры наибольшее распространение и эффективность получили в ОРЦ занятия с использованием гидравлического массажа и биомеханической стимуляции.

Для гидромассажа нами разработана и изготовлена установка, в которую входят бассейн и система подачи воды по трем трубопроводным направлениям: снизу, сбоку и сверху. Количество мест в системе зависит от мощности установки и может быть до 25–30 человек.

В разработанной нами программе ОРЦ детоксикация является важным звеном оздоровления. С этой целью нами была опробована методика гидромассажа, который проводился по специально разработанному комплексу.

Рекомендуемая в программе дозировка экспериментально проверялась и корректировалась в соответствии с особенностями состояния организма каждого студента. Гидромассаж нами применялся после окончания основной части занятия в специальных медицинских группах и группах спортивного совершенствования. В опытных группах, как один из показателей состояния физического здоровья, определялось соотношение жирового и компонентного состава. Выявлено, что систематическое, два раза в неделю в течении учебного года, применение гидромассажа способствовало уменьшению жировой складки у студенток экспериментальной группы на 3,58%, в то время как в контрольной группе этот показатель снизился на 0,2%. Причем это снижение произошло за счет снижения общего среднего веса занимающихся по оздоровительной программе в контрольной группе студенток (табл. 1).





Таблица 1

**Динамика величин активной массы тела (АМТ) и жировой массы тела (ЖМТ) у студенток под воздействием занятий гидромассажем**

Время исследования	Экспериментальная группа			Контрольная группа		
	ЖМТ (%)	АМТ (кг)	ЖМТ (кг)	ЖМТ (%)	АМТ (кг)	ЖМТ (кг)
Осень	24,64	42,8	14,0	24,60	42,7	13,9
Весна	21,06	44,4	12,1	24,40	42,6	13,8
Разница	3,58	1,6	1,9	0,20	0,1	0,1

Одним из средств реабилитации в ОРЦ применялись физические упражнения на растягивание. Это объясняется тем, что мышечно-суставной аппарат можно рассматривать как мощную рефлексогенную зону, при раздражении которой рефлекторно изменяются вегетативные функции организма. При растягивании мышц и связок возникает раздражение проприорецепторов, обуславливающее так называемый рефлекс на растяжение.

Для выполнения упражнений на растягивание нами использовался механизированный массаж, относящейся к системе биомеханической стимуляции. В эту группу входят устройства, в которых движение исполнительного органа совершается под воздействием различных видов энергии. Применять их следует строго дозированно, в зависимости от состояния здоровья пациента и удельной мощности аппарата [12, 95 с.].

Практическое применение метода стимуляции биологической активности (СБА) нами сочеталось с традиционной силовой тренировкой и проводилось в виде отдельных занятий.

Для проведения исследования по выявлению наиболее эффективной методики применения и планирования СБА нами было отобрано две группы спортсменов-дзюдоистов и две группы девушек, занимающихся аэробикой – одна “КГ” и одна “ЭГ”.

Для занятий дзюдоистов были отобраны и применялись:

- упражнения для развития осанки;
- комплексные упражнения для растягивания задней и внутренней поверхности бедра;
- упражнения для увеличения взрывной силы мышц ног;
- упражнения на вибромассажере, биостимуляторе, направленные на увеличение подвижности в коленных и тазобедренных суставах;
- упражнения для развития трехглавых мышц плеча, широчайших и больших грудных мышц;
- упражнения на стимуляцию прямых мышц живота непрямым способом;
- упражнения для развития силы и силовой выносливости мышц ног.

Разработанный нами комплекс силовых упражнений проводился в течение двенадцати занятий. Первая серия состояла из четырех тренировок, проводимых через день, после чего следовал 7–10-дневный перерыв. Затем выполнялась вторая серия из четырех стимуляций, также проводимых с интервалом через один день, и снова отдых 7–10 дней. Всего период тренировочного цикла составлял 4–5 недель, после чего следовал двухмесячный перерыв, в ходе которого метод СБА не применялся.

В результате выявлено, что за время эксперимента у борцов “ЭГ” после применения СБА увеличился прыжок вверх на  $3 \pm 1$  см ( $P < 0,05$ ), который измерялся по методике Абалакова. Становая сила увеличилась на  $8 \pm 5$  кг ( $P < 0,05$ ), гибкость улучшилась на  $6 \pm 2$  см ( $P < 0,05$ ). У студентов “КГ”, которые выполняли комплекс силовых упражнений без биомеханической стимуляции наблюдалось некоторое улучшение силовых показателей, но они статистически недостоверны.

У девушек “ЭГ”, занимающихся аэробикой, значительно улучшились показатели гибкости на 9 см ( $P < 0,05$ ), становая сила увеличилась на 4 кг ( $P < 0,05$ ).



Показатель прыгучести хотя и увеличился, но он статистически недостоверен.

На основании полученных данных можно утверждать, что применение СБА по предложенной методике способствует ускоренному развитию скоростно-силовой подготовленности и физического качества гибкости. Данная методика может применяться не только в группах спортивного совершенствования, но и при занятиях со студентами, имеющих недостаточную подготовленность в развитии этих качеств.

Упражнения гимнастической направленности в оздоровительной физической культуре, в основном, применялись в форме занятий ритмической и атлетической гимнастикой в тренажерном зале с очищенной воздушной средой. Никакие другие виды физических упражнений не обладают столь ярко выраженным свойством аналитического, избирательного воздействия на системы организма, мышечно-связочный аппарат, координационные возможности человека, как точно подобранные гимнастические упражнения, способные вовлечь в движение любую группу мышц, заставить их действовать бесконечно разнообразно. Различные комплексы составлены так, чтобы чередовались напряжение и расслабление, сокращение и растяжение. Работа выполнялась в режиме, дающем наибольший развивающий эффект без чрезмерной мобилизации функций. Нагрузки, приходящиеся при этом на системы организма, были разными, от минимальных пределов (при релаксации, стретчинге и т.д.) и до субмаксимальной или максимальной мощности с включением всех функций, как в аэробном, так и в анаэробном режимах работы. При этом составленные комплексы упражнений отвечали и самым высоким требованиям эмоциональной направленности и эстетичности движений.

По своему смысловому содержанию существуют различные виды ритмической гимнастики с преимущественным развитием аэробных возможностей организма. В «ЭГ» нами использовалась спортивная аэробика с применением силовых упражнений, в том числе с отягощениями, амортизаторами, гантелями, резиновым бинтом и др. На занятиях по экспериментальной программе нагрузка носила, в основном, аэробный характер (ЧСС 130–150 уд/мин.). В этом случае с улучшением функций опорно-двигательного аппарата параллельно повышался уровень общей выносливости.

После завершения занятий аэробикой использовались упражнения атлетической гимнастики в виде 10-минутного комплекса силовых упражнений. Это способствовало повышению уровня силовой подготовленности и координации движений.

Использование упражнений аэробики способствовало повышению интереса к занятиям по физическому воспитанию. Кроме этого комплексы по аэробике были включены в программу зачетных требований, которая состояла из 12 упражнений. Причем комплекс составляли сами студентки. Это способствовало повышению интереса студенток к участию в процессе физического воспитания и развитию интеллектуальных качеств. У студенток повысилась посещаемость на обязательных занятиях по физическому воспитанию, и большее количество девушек стало заниматься в секциях аэробики.

Загазованная окружающая среда в какой-то мере способствует возникновению гипоксии. Чтобы обеспечить успешную двигательную деятельность и поддерживать высокую работоспособность в данных условиях, необходима специальная гипоксическая подготовка. Основными, из известных средств такой подготовки, являются эпизодически повторяющиеся сеансы искусственно вызываемой гипоксии. К настоящему времени разработано и предложено для использования на практике несколько разновидностей технических устройств, позволяющих создавать искусственную гипоксическую среду. Однако, это возможно даже при простой задержке дыхания, выполнении упражнений с задержкой дыхания на выдохе.

Поэтому основной методикой для достижения эффекта тренировки резервов дыхательной системы в нашем исследовании стали воздействия интервальных гипоксических упражнений. При установлении оптимальных режимов тренировки мы придерживались одного общего принципа: сила и время продолжительности воздействия должны ограничиваться той физиологической нормой, при которой еще возможны эффективная компенсация происходящих функциональных сдвигов и быстрое восстановление после прерывания сеанса занятий [5, 124].



Для гипоксической тренировки применялись известные методики различных сочетаниях [7, с.20-23]. Исследование показало, что включенные в программу физической реабилитации средства гипоксической тренировки существенным образом влияют на состояние функций внешнего дыхания. Так, под воздействием дыхательной гимнастики, проводимой в течение всего одного семестра, у студентов наблюдалось увеличение ЖЕЛ на 11–12%, МВЛ – на 7–8%.

Следовательно, можно утверждать, гипоксическая тренировка благоприятным образом влияет на изменения функционального состояния организма, вызывая положительные сдвиги в деятельности дыхательной системы. Кроме этого ее воздействие способствует поддержанию уровня насыщения кислородом крови при снижении содержания его в загазованной окружающей воздушной среде.

Деятельность ОРЦ в целях повышения двигательной активности студентов способствовала увеличению количества занимающихся в организованных секциях, и достигнутый уровень поддерживается на протяжении последних пяти лет с начала работы. Дальнейший рост не происходит из-за ограниченной пропускной способности используемых спортивных сооружений. С начала деятельности центра число занимающихся возросло до 15% (табл.2). Следовательно, деятельность ОРЦ вызвала повышение интереса студентов к занятиям физическими упражнениями, а как следствие – увеличение двигательной активности как фактора, способствующего формированию мотиваций к ЗОЖ.

Таблица 2

**Динамика изменения числа занимающихся в секциях оздоровительно-реабилитационного центра и группах спортивного совершенствования**

Годы	Число занимающихся			
	В секциях ОРЦ	В группах спортивного совершенствования	Всего заним-ся студентов	% от общего числа студентов
1998	257	128	385	9,0
1999	438	112	550	15,0
2000	416	79	495	13,1
2001	421	94	515	13,8
2002	413	98	511	13,7
2003	418	105	513	13,9

Актуальным организационно-методологическим направлением совершенствования физического воспитания, позволяющим переосмыслить современное состояние педагогической деятельности как образовательного пространства и наметить пути его модернизации в результате комплексного подхода, является инновационная деятельность. Инновация – это результат реализации новых идей и знаний с целью их практического использования для удовлетворения определенных запросов человека, общества и государства.

Одним из способов внедрения новых инновационных технологий в физическое воспитание студентов вузов является создание студенческих оздоровительно-реабилитационных центров, которые призваны снижать влияние таких факторов, как гиподинамия и гипокинезия, действие стрессовых ситуаций, решать проблему организации занятий студентов по физическому воспитанию по интересам. Кроме того, при занятиях в оздоровительно-реабилитационных центрах создаются возможности для выведения из организма вредных веществ, которые в течение учебного дня попадают в организм студентов. Для этой цели в оздоровительно-реабилитационном центре создаются искусственные благоприятные условия для занятий дыхательной гимнастикой и другими видами упражнений физической реабилитации. Эти и другие реабилитаци-



онные мероприятия способствуют повышению оздоровительной эффективности применяемых средств физической культуры.

Разработанная и внедренная в оздоровительно-реабилитационном центре программа способствовала повышению оздоровительного эффекта от занятий физическими упражнениями, увеличению количества студентов, занимающихся в спортивных секциях.

### Литература

1. Бальсевич, В.К. Концепция альтернативных форм организации физического воспитания детей и молодежи / В.К. Бальсевич // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 1998. – № 1. – С. 23.

2. Бальсевич В.К. Основные положения «Концепции интенсивного инновационного преобразования национальной системы физкультурно-спортивного воспитания детей, подростков и молодежи России»/ В.К. Бальсевич // Теория и практика физической культуры. – 2002. – № 3. – С. 2.

3. Бундзен, П.В. Оздоровительный психофизический тренинг: принципы построения и практическая результативность / П.В. Бундзен // Вестник спортивной медицины России. – 1995. – № 3-4. – С. 23.

4. Булгакова Н.Ж. Научное обоснование инновационных преобразований в сфере физической культуры и спорта / Н.Ж. Булгакова // Теория и практика физической культуры. – 2001. – № 1. – С. 10.

5. Быков, Е.В. Человек и гипоксия: проблемы и перспективы / Е.В. Быков, О.А. Голодов., А.П. Исаев. – Челябинск: Юрид.гос.ун-т, 1999. – 124 с.

6. Виленский, М.Я. Основные сущности характеристики педагогической технологии формирования физической культуры личности/ М.Я. Виленский, Г.М. Соловьев // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 2001. – № 3. – С. 2-7.

7. Волков Н.И. Прерывистая гипоксия – новый метод тренировки, реабилитации и терапии / Н.И. Волков // Теория и практика физической культуры. – 2000. – № 7. – С. 20-23.

8. Воронов, Б.Л. Формирование сети физкультурно-спортивных сооружений с учетом атмосферной экологии / Б.Л. Воронов, Е.В. Кузьмичева // Теория и практика физической культуры. – 2001. – № 10. – С. 51-54.

9. Грец, Г.Н. Применение нетрадиционных методов и средств оздоровительной физической культуры в целях достижения планируемых двигательных показателей и нормализации деятельности систем организма / Г.Н. Грец // Теория и практика физической культуры. – 2000. – № 9. – С. 49.

10. Калакаускене, Л.М. Подходы к разработке и реализации двигательных программ в центре здоровья / Л.М. Калакаускене // Теория и практика физической культуры. – 1993. – № 9 – 10. – С. 12.

11. Калинин, Л.А. Экоспорт / Л.А. Калинин // Теория и практика физической культуры. – 1998. – № 10. – С. 51-55.

12. Назаров. Биомеханическая стимуляция: Явь и надежды. – Минск: Польша, 1986. – 95 с.

13. Самойлина, В.Н. Окружающая среда, здоровье, спорт / В.Н. Самойлина, Э.Г. Галкин // Экология – здоровье – развитие: Матер. междунар. конф. / Калинин. гос. ун-т. – Калининград, 2003. – С.177 – 181.

14. Столяров В.И. Концепция физической культуры и физического воспитания (инновационный подход) / В.И. Столяров, И.Н. Быховская, Л.И. Лубышева // Теория и практика физической культуры. – 1998. – № 5. – С. 11-15.

15. Столяров, В.И. Динамика спортивного движения. / В.И. Столяров // Спорт для всех. – 2001. – № 1. – С. 31-32.

16. Тихомиров, И.И. Очерки по физиологии человека в экстремальных условиях / И.И. Тихомиров. – М.: Медицина, 1965. – 192с.

17. Astrand, L. Exposure to xylene and ethylbenzene. I. Uptake, distribution and elimination in man. Scand. J. Work Environ / L.Astrand, J. Engstrom, P Ovrum //Health, 4: 1978. – P. 185-194.

18. Levando V.A. reports of the Naional Scentific and Practical Conference “Physical culture and Healthy life Stile”/V.A. Levando, P.S. Suzdalnitsky. – Moscow, 1990, p.64-68.



## THE INNOVATIONS IN THE PHYSICAL TRAINING AS WAY TO THE PROTECTION OF STUDENTS' HEALTH

**V.M. Naskalov<sup>1</sup>**  
**N.I. Zhernakova<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Polotsk State  
University, Novopolotsk,  
Belarus*

*<sup>2</sup>Belgorod  
State  
University*

*e-mail:  
zhernakova@bsu.edu.ru*

One of the means of new innovative technologies implementation into physical education of university students is the development of students' health – improving and rehabilitation centres which are aimed at lowering of such factors influence as hypodynamia and hypokinesia, different stress situations impact. Worked out and implemented on the basis of the health-improving and rehabilitation centre programme has made for recreational effect obtained from exercises and the increase in the number of students keeping terms at sports sections.

Key words: innovative technologies, education, students, health-improving and rehabilitation centre, programme, physical exercises, health-improving effect.



## ВЛИЯНИЕ КЛИМАТА, ЛАНДШАФТА, ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУХА НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

**Е.М. Господынько<sup>1</sup>**

**М.А. Степчук<sup>1</sup>**

**Т.М. Пинкус<sup>1</sup>**

**С.В. Абрамова<sup>1</sup>**

**О.А. Ефремова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Медицинский  
информационно-  
аналитический центр,  
г. Белгород

<sup>2</sup>Белгородский  
государственный  
университет

e-mail: m.stepchuk@km.ru

Климат, погода, растительный мир, загрязнение воздуха оказывают сильное влияние на здоровье и благополучие человека. За индикатор здоровья авторы взяли заболеваемость органов дыхания. Для профилактики предлагаются как общепринятые меры, так и масштабное проведение озеленения и мелиорации.

Ключевые слова: климат, ландшафт, загрязнение воздуха, здоровье человека.

Мировая климатическая система, ландшафт планеты это неотъемлемая часть процессов жизнеобеспечения. Климат, погода, растительный мир оказывают сильное влияние на здоровье и благополучие человека. Сегодня эти системы планеты испытывают нагрузку, создаваемую деятельностью человека. К числу возможных последствий для здоровья относятся: увеличение заболеваемости и смертности (особенно в пожилом возрасте), обусловленные повышением температуры, загрязнением воздуха, оскудением ландшафта, наводнениями, бурями и необеспеченностью пищевыми продуктами; ростом трансмиссивных болезней; диарейных заболеваний, передаваемых через воду и пищу, и неблагоприятные воздействия на здоровье, связанные с истощением стратосферного озонового слоя.

В Белгородской области в целом (особенно в крупных городах) атмосфера страдает от выбросов загрязняющих веществ от стационарных источников. В 2008 г. они составили 115,5 тыс. тонн. Вследствие этого, показатели заболеваемости органов дыхания в этих городах, значительно увеличились. Растет количество выбросов от авто и авиатранспорта. Загрязнению воздуха способствует выветривание почвы при добыче железной руды, мела и других ископаемых, вспашке полей.

Таблица 1

**Общая заболеваемость и заболеваемость органов дыхания населения России и Белгородской области за 15 лет (1990-2004 гг.)**

Наименование показателей	Россия				Белгородская область			
	1990		2004		1990		2004	
	общая	впервые	общая	впервые	общая	впервые	общая	впервые
Заболеваемость всего населения	107009	65120	142750	74302	136114	75737	181576	86416
- в том числе взрослого	95599	47955	127529	54717	91339	47552	162267	63635
Заболеваемость органов дыхания (всего населения)	39486	33602	34 990	29721	50226	38247	44486	34584
- в том числе взрослого	28628	16966	20280	14987	36414	19736	21453	13911

Важными мерами по снижению воздействия высоких температур и загрязненности воздуха является озеленение, мелиорация, применение современных технологий в земледелии и добыче ископаемых, уменьшение количества применяемых химических веществ.

В области около 250 000 га всех лесов и она относится к малолесистым регионам. На долю лесов и древесно-кустарниковых насаждений приходится всего 12,2% от общей площади области. Состояние лесов характеризуется наличием площадей с обедненным составом древостоя и частично неудовлетворительным санитарным состоянием. Увеличилась распашка земель с 10% до 18%. Активно действующей ветровой и водной эрозии подвержено 80% земель. Имеется 9900 га переувлажненных угодий и 18500 – заболоченных.

В этой связи нами изучена эффективность мер озеленения и мелиорации в Красногвардейском районе Белгородской области, которые интенсивно начали проводиться в 90-х годах, в сравнении с соседними районами (Вейделевский, Волоконовский), где эти мероприятия проводились значительно в меньших объемах. Критерием для оценки эффективности проводимых мер, мы взяли уровень заболеваемости органов дыхания у населения этих районов.

В структуре общей заболеваемости населения РФ за последние 15 лет доля болезней органов дыхания снизилась на 11,2% и в 2004 г. составила 24,5% (1990 г. – 35,7%). Снижение произошло в основном за счет увеличения доли других заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических и ряд др.). Заболеваемость органов дыхания населения Белгородской области за этот период уменьшилась на 11,4%, однако её уровень на 27,1% был выше общероссийского показателя (табл. 1).

Мы изучили заболеваемость органов дыхания населения области за последние 28 лет (1981–2008 гг.). За этот период в целом по области она уменьшилась на 8,7%, а в Красногвардейском районе – на 10,3%, а заболеваемость населения бронхиальной астмой – на 20,7%. В Валуйском и Вейделевском районах заболеваемость органов дыхания наоборот увеличилась на 17,8% и 38,4% соответственно (табл. 2). Намного выше она и в крупных городах области.

В связи с увеличением техногенной и антропогенной нагрузки на природу в последние годы мы детально изучили заболеваемость органов дыхания в исследуемых районах за 2001–2008 гг. Она снизилась в Красногвардейском районе на 32,8%, и показатель составил 11669,3 на 100 000 населения (2001 г.–17368,4), Валуйском – на 0,5% и показатель составил 17446,0 (2001 г.–17537,1); Вейделевском – на 22,3% и показатель составил 16780,0 (2001 г.–21585,6) (табл. 3).

Таким образом, заболеваемость органов дыхания населения Красногвардейского района на 30,5% ниже уровня заболеваемости населения Вейделевского района и на 33,1% – Валуйского. По нашему мнению это, скорее всего, связано с большими объемами выполненных работ по озеленению, мелиорации, проводимых в Красногвардейском районе.

**Вывод:** необходимо не только проводить профилактические и оздоровительные мероприятия среди населения, но пропагандировать и включать в планы развития районов, и в первую очередь городов, масштабное проведение озеленения. Совместное проведение мероприятий по улучшению условий труда, быта, пропаганде здорового образа жизни, озеленению и мелиорации положительно скажется не только на уменьшении заболеваемости органов дыхания у населения, но и его адаптации к условиям изменения климата на планете.

Несмотря на сложное положение в регионе, связанное с кризисом в стране, правительство области рассмотрело и одобрило в январе 2010 г. программу по озеленению населенных пунктов и городов Белгородской области.



Таблица 2

**Динамика заболеваемости органов дыхания взрослого населения  
и подростков Валуйского, Вейделевского и Красногвардейского районов за 1981-1985 гг. (на 100 000 населения)**

Класс, группа и отдельные нозологии	1981			1982			1983			1984			1985		
	Валуиск.	Вейдел.	Кр. Гвард.	Валуиск.	Вейдел.	Кр. Гвард.	Валуиск.	Вейдел.	Кр. Гвард.	Валуиск.	Вейдел.	Кр. Гвард.	Валуиск.	Вейдел.	Кр. Гвард.
Общая заболеваемость органов дыхания	1613,7	867,3	704,3	3375,8	1302,4	701,7	3457,6	1216,6	678,1	2793,8	983	555,2	3515,1	1200,4	631,9
в т.ч. с диагнозом, установленным впервые в жизни	136,6	73,3	59,9	521	200,6	108,1	564,5	201,9	112	352,4	123,9	69,9	409,5	139,2	73,3
Бронхиальная астма	144	100,4	99,8	203,5	143,8	93,7	244,2	139,8	90	291,6	167,6	87,5	279,1	210,2	79,1
в т.ч. с диагнозом, установленным впервые в жизни	9,4	16,7	7,8	23,7	21,3	9,6	34,9	5,4	12,1	14,3	16,2	9,9	41,7	16,2	7,6
Заболеваемость гипертро- фией миндалин и аденоидов (в т.ч. хр.тонзиллит)	1135,9	259,4	154	1248,2	356,9	192,4	1090,9	484	128,9	1182,5	410,8	163	1279,9	619,9	310,6
в т.ч. с диагнозом, установленным впервые в жизни	218	33,5	70,2	216,2	58,6	128,9	130	215,1	77,3	181,7	32,4	71,6	208,5	359,6	101





Таблица 3

**Динамика заболеваемости органов дыхания взрослого населения  
Валуйского, Вейделевского и Красногвардейского районов  
за 2001 – 2008 гг. (на 100 000 населения)**

Район	Группы и отдельные нозологии	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Валуйский	Общая заболеваемость органов дыхания	17537	18018	17335	22050	20550	19778	18510	17446
	в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	7657	8441	7637	7702	6763	6546	6108	5146
	Хронические болезни миндалин и аденоидов (включая хронический тонзилит)	479	568	544	1335	1161	1169	952	1005
	в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	86,4	62,1	123,5	105,1	144,2	75,8	70,1	97,8
	Бронхиальная астма и астматический статус	630,5	693,5	698,3	711,5	762,4	753,3	857,4	840,5
	в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	39,7	84,5	56,6	48,2	44,6	36,2	85,5	51,5
	Пневмония	517	1334	520	438	527	498	538	516
Вейделевский	Заболеваемость органов дыхания	21586	19617	20963	23331	19372	21555	19126	1678
	в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	13510	11948	12940	15357	11979	10617	13835	11875
	Хронические болезни миндалин и аденоидов (включая хронический тонзилит)	602,5	834,0	780,8	764,8	770,6	685,3	644,8	607,7
	в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	293,4	326,4	159,4	123,0	75,4	22,1	103,8	154,7
	Бронхиальная астма и астматический статус	530,2	492,1	547,1	588,3	598,2	696,3	710,4	773,5
	в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	41,2	31,1	53,1	32,1	59,2	105,0	76,5	71,8
	Пневмония	571,4	564,6	504,6	556,2	479,6	353,7	338,8	364,5
Красногвардейский	Заболеваемость органов дыхания	17368	17387	15535	16115	14233	13419	12648	11669
	в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	9137	8930	8332	8479	6810	6451	6111	5608
	Хронические болезни миндалин и аденоидов (включая хронический тонзилит)	286,7	335,2	365,6	399,8	386	330,4	333,3	361,2
	в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	49,9	47,8	42,8	63,7	55,5	58,1	68,5	38,8
	Бронхиальная астма и астматический статус	819,6	913,9	879,6	918,5	982,5	1038,3	1095,2	1092,5
	в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	118,4	117	82,8	57,9	70,1	94,4	74,4	68,6
	Пневмония	473,7	452,2	245,6	269,5	201,7	218,3	229,2	283,6



### Литература

1. Дзюбенко, З. А. Заболеваемость населения / З. А. Дзюбенко // Основные показатели медицинского обслуживания населения Белгородской области за 1981-1985 гг. – Белгород:1981–1985. – С. 79-199.

2. Степчук, М. А. Заболеваемость населения / М. А. Степчук // Основные показатели деятельности лечебно-профилактических учреждений и состояние здоровья населения Белгородской области за 2001-2008 гг. – Белгород: 2001–2008. –С. 115-200.

## INFLUENCE OF A CLIMATE, LANDSCAPE, AIR POLLUTION ON HUMAN HEALTH

**E.M. Gospodynko<sup>1</sup>**

**M.A. Stepchuk<sup>1</sup>**

**T.M. Pinkus<sup>1</sup>**

**S.V. Abramova<sup>1</sup>**

**O.A. Efremova<sup>2</sup>**

*<sup>1)</sup>Medical information-analytical centre, Belgorod*

*<sup>2)</sup> Belgorod State University*

*e-mail: m.stepchuk@km.ru*

The climate, weather, flora, air pollution make strong impact on human health. As the indicator of health authors took diseases of respiratory organs. For preventive maintenance are offered both the standard measures, and scale carrying out of gardening and land improvement.

Key words: climate, landscape, air pollution, health of the person.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 618.3-06-08:577.112.385.2

### КОРРЕКЦИЯ РЕЗВЕРАТРОЛОМ АДМА-ПОДОБНОГО ГЕСТОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**В.В. Гуреев<sup>1</sup>****В.И. Кочкаров<sup>2</sup>****Е.В. Проскурякова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Курский  
государственный  
медицинский  
университет*

<sup>2</sup>*Белгородский  
государственный  
университет*

<sup>3</sup>*Областной перинатальный  
центр МЗ РФ, г. Курск*

*e-mail: kochkarov.bsu.edu.ru*

В статье изложены данные о морфофункциональных нарушениях, возникающих при моделировании АДМА-подобного экспериментального гестоза у крыс. Приведены в сравнительном аспекте данные о коррекции резвератролом возникающих патологических изменений в сравнении с L-аргенином и амлодипином.

Ключевые слова: резвератрол, АДМА, гестоз, крысы, эндотелиальная дисфункция.

**Введение.** Частота гестоза в различных странах колеблется от 2 до 14% к числу всех беременностей. Гестоз остается одной из ведущих причин материнской смертности и составляет в ее структуре 25%. Наиболее часто гестоз развивается у женщин, страдающих соматическими заболеваниями, а также у первородящих и у беременных старше 30 лет. Преждевременные роды при гестозе наблюдаются в 25-41%, частота оперативного родоразрешения составляет 40%. В последние годы обнаружено повышение концентрации асимметричного диметиларгинина (ADMA) в материнской плазме у женщин с преэклампсией [30]. Повышенные концентрации ADMA обуславливают развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) и являются одними из предикторов гестоза [28, 29, 30].

Ранее в нашей лаборатории исследовался целый ряд препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам, обладающих эндотелиопротективной активностью при различных NO-дефицитных состояниях [2, 3, 4, 5, 13, 15, 17, 18, 19, 21, 22]. Высокообнадеживающие результаты при коррекции эндотелиальной дисфункции, в том числе и при АДМА-подобном гестозе, получены с использованием L-аргинина [6, 14, 16, 20, 24]. Данный препарат значительно снижал или полностью предупреждал развитие патофизиологических явлений. Другим перспективным препаратом обладающим способностью, влиять на развитие морфофункциональных нарушений при гестозе, по нашему мнению является резвератрол – антиоксидант и активатор NO-синтазы одновременно [23]. Следуя выработанной ранее концепции [20], в настоящем исследовании проведено сравнительное изучение способности коррекции гестоза с помощью резвератрола.

**Методика исследования.** Опыты проводились на белых крысах-самках (беременных 14–16-е сутки) линии wistar массой 250–300 г. Неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривентрально в



дозе 25 мг/кг/сут. На 8-й день от начала эксперимента (22–24-е сутки беременности) под наркозом проводили сосудистые пробы на эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [12]. Беременные самки были разделены на группы (n=10): I – интактные; II – с введением L-NAME; III – с введением на фоне L-NAME L-аргинина (200 мг/кг внутривенно) однократно; IV – с введением на фоне L-NAME амлодипина («Норваск», «Файзер») (0,5 мг/кг, внутривенно) однократно; V – с введением на фоне L-NAME резвератрола 2 мг/кг (внутривенно) однократно. Исследование микроциркуляции в плаценте и почках проводили с помощью оборудования компании Biopac systems: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и датчиком TSD144. Регистрация результатов ЛДФ производилась программой Acqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ) [1]. Суточную мочу собирали при помещении животных в метаболические клетки с последующим определением протеинурии.

**Результаты исследования.** Блокада NO-синтазы, вызванная семидневным введением L-NAME, приводила к нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствует увеличение КЭД с  $1,28 \pm 0,23$  у интактных беременных животных до  $3,06 \pm 0,32$  ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, наблюдался значительный подъем систолического и диастолического артериального давления с  $125 \pm 6,3$  и  $82,0 \pm 5,8$  до  $183,1 \pm 9,4$  и  $136,7 \pm 7,4$  мм рт. ст. соответственно. Введение L-NAME приводило также к увеличению протеинурии с  $0,90 \pm 0,10$  г/л до  $1,88 \pm 0,19$  г/л ( $p < 0,05$ ). Для более полной оценки нарушений, возникающих при моделировании данной патологии, нами было проведено исследование микроциркуляции в плаценте и корковом веществе левой почки. Введение блокатора NO-синтазы приводило к значительному снижению показателя микроциркуляции в плаценте с  $425,90 \pm 39,55$  до  $237,50 \pm 38,18$  ( $p < 0,05$ ). Микроциркуляция в почках практически не страдала.

Пероральное введение резвератрола на фоне моделирования патологии не приводило к достоверному снижению КЭД  $4,0 \pm 0,60$  по отношению к нелеченым животным ( $p > 0,05$ ), тогда как введение препаратов сравнения L-аргинина и амлодипина снижало КЭД до  $1,50 \pm 0,25$  и  $1,48 \pm 0,21$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Однако несмотря на это, у животных, получавших резвератрол, отмечалось снижение артериального систолического и диастолического давления до  $147,2 \pm 7,0$  и  $106,1 \pm 8,3$  мм рт. ст., что достоверно ниже аналогичных показателей группы нелеченых животных ( $p > 0,05$ ) и сопоставимо с группами животных получавших препараты сравнения (рис. 1).

мм рт. ст.

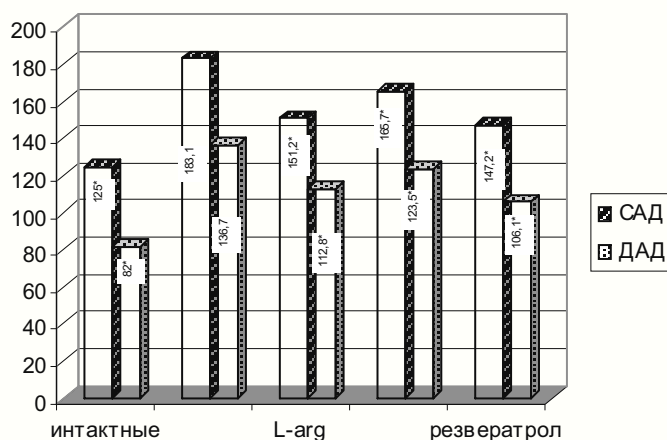


Рис. 1. Влияние резвератрола на системное артериальное давление в условиях АДМА-подобного гестоза

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME



Исследование микроциркуляции у животных, получавших резвератрол, позволило отметить сопоставимо значимое ее улучшение в плаценте до  $404,8 \pm 60,3$  по сравнению с группой животных, получавших L-аргинин, и значительно превосходящий данный показатель в группе нелеченых животных и животных получавших амлодипин ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). К положительным эффектам исследуемого препарата можно отнести сопоставимо значимое снижение протеинурии по сравнению с животными, лечеными другими препаратами до  $0,8 \pm 0,1$  г/л.

Таблица 1

**Влияние резвератрола на патологические изменения при моделировании L-NAME-индуцированного гестоза**

Показатель / Группа	САД	ДАД	КЭД	Микроциркуляция	Протеинурия
Интактные	$125 \pm 6,3^*$	$82,0 \pm 5,8^*$	$1,28 \pm 0,23^*$	$425,90 \pm 39,55^*$	$0,90 \pm 0,10^*$
L-NAME	$183,1 \pm 9,4$	$136,7 \pm 7,4$	$3,06 \pm 0,32$	$237,50 \pm 38,18$	$1,88 \pm 0,19$
L-NAME + L-аргинин	$151,2 \pm 5,3^*$	$112,8 \pm 6,8^*$	$1,50 \pm 0,25^*$	$342,50 \pm 29,33^*$	$0,98 \pm 0,11^*$
L-NAME + амлодипин	$165,7 \pm 6,8^*$	$123,5 \pm 6,9^*$	$1,48 \pm 0,21^*$	$202,80 \pm 18,47$	$0,79 \pm 0,11^*$
L-NAME + резвератрол	$147,2 \pm 7,0^*$	$106,1 \pm 8,3^*$	$4,0 \pm 0,60$	$404,8 \pm 60,3^*$	$0,8 \pm 0,1^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME.

**Обсуждение.** Анализ полученных в ходе эксперимента данных позволяет сделать вывод о том, что введение блокатора NO-синтазы, вызывающего ЭД, приводит к патологическому ADMA-подобному гестозу.

В процессах, связанных с нарушением плацентарной гемодинамики и плодно-материнского кровообращения, наряду с вазоконстрикторами важную роль играют и вазодилататоры. Среди последних особое место принадлежит NO, обладающему выраженными сосудорасширяющими свойствами. Роль оксида азота в поддержании сосудистого гомеостаза не ограничивается дилатацией локального участка, а оказывает также антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, блокируя агрегацию тромбоцитов, экспрессию молекул адгезии, продукцию эндотелина. По мере развития физиологической гестации продукция NO, как и активность NO-синтазы, существенно возрастает во втором триместре по сравнению с аналогичными величинами первого триместра (в 1,7 и 1,6 раза соответственно). Именно в этот период плацента формируется как орган, достигающий своей функциональной зрелости, а в организме плода происходят существенные преобразования процессов биохимической и морфологической дифференцировки, требующие формирования адекватного плацентарно-плодового кровотока.

Свободнорадикальные повреждения в организме матери и плода являются одним из основных механизмов в общей цепи нарушений [7, 9, 10, 25, 26]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что во всех реакциях с участием молекулярного кислорода наблюдается образование элементарно-органических форм неполного окисления кислорода. Свободнорадикальная природа NO, являющегося антагонистом ADMA, обуславливает его легкое вовлечение в патологические реакции, замыкая таким образом порочный круг [8, 11, 27]. Недостаток NO способствует развитию гипоксии. Гипоксия приводит к недостатку NO.

Введение резвератрола, обладающего антиоксидантной активностью и активирующей способностью NO-синтазы, приводило к значительному улучшению основных показателей сопоставимо с препаратами сравнения. Исключением является интегральный показатель КЭД, который характеризует нарушение регуляторных механизмов. Резвератрол является фитоэстрогеном, поэтому, по всей видимости, гестогенный фон, который сопровождает беременность, играет некоторую антагонистическую роль и не позволяет исследуемому препарату в полной мере оказать влияние на регуляторные механизмы сосудистого тонуса.



### Литература

1. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте / Е.Б. Артющкова, Д.В. Пашков, М.В. Покровский и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008, – Т. 71, № 3. – С. 23–25.
2. Изучение эффектов синтетических доноров оксида азота при L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции / Л.В. Корокина, В.Г. Граник, В.И. Кочкаров и др. // Кубанский науч. мед. вест. – 2006, № 9. – С. 141-145.
3. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков и др. // Кубанский науч. мед. вест. – 2009. № 4. – С. 104-108.
4. Использование металлокомплексных соединений с антиоксидантными свойствами для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции / Л.М. Даниленко, Э.А. Парфенов, М.В. Покровский и др. // Кубанский науч. мед. вест. – 2009. № 5. – С. 20-24.
5. Исследование эндотелиопротективных эффектов препарата «Кардионат» (милдронат) на ADMA-подобной модели дефицита оксида азота при специфической блокаде NO-синтазы / Е.Б. Артющкова, М.В. Покровский, М.В. Корокин и др. // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2009, Т. 11. № 1. – С. 66-67.
6. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов комбинаций основных групп антигипертензивных средств с L-аргинином при экспериментальной эндотелиальной дисфункции / Т.Г. Покровская, М.В. Покровский, В.И. Кочкаров и др. // Российский мед.-биолог. вест. им. академ. И.П. Павлова, – 2008, № 2. – С. 126-132.
7. Крукиер, И.И. Активность свободнорадикальных процессов в плодных оболочках при плацентарной недостаточности // Матер. пленумов Российской ассоц. акуш.-гинекол., проблемн. комиссии РАМН МЗ РФ. Перинат. диагн. и берем. высокого риска. – Ростов н/Д., 2003. – С. 67-68.
8. Орлов, В.И. Нарушение генерации оксида азота в плаценте – фактор перинатального риска для плода и новорожденного / В.И. Орлов, Т.Н. Погорелова, А.В. Орлов и др. // Регионализация и совершенствование перинатальной помощи: материалы VI съезда Российской ассоц. специалистов перинатальной мед., 21-25 октября 2002. – Москва. – С. 98-100.
9. Погорелова, Т.Н., Друккер Н.А., Крукиер И.И., Длужевская Т.С. Влияние плацентарной недостаточности на показатели свободнорадикального окисления в плаценте и плодных оболочках // Цитология. – 1999. № 9, Т. 41. – С. 789.
10. Погорелова, Т.Н. Активность ферментов радикалообразования околоплодных вод в диагностике гипоксии плода / Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер, И.И. Крукиер и др. // Национальная науч.-практ. конф. с международ. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты». – Смоленск, 2001. – С.252.
11. Погорелова, Т.Н., Крукиер И.И., Орлов А.В. Сагамонова К.Ю., Друккер Н.А., Шугалей В.С. The role nitric oxide in the regulation cytokine production in the placenta and fetal membranes / Т.Н. Погорелова, И.И. Крукиер, А.В. Орлов и др. // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезнь человека: национальная науч.-практ. конф. с международ. участием, Smolensk, 2003. – С. 40.
12. Покровский, М.В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Кубанский науч. мед. вестн. – 2006, № 10 (91). – С. 72–77.
13. Покровский, М.В. Сравнительное изучение потенциальных эндотелиопротекторов и препарата «импаза» при моделировании дефицита оксида азота / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009, Т. 148, № 8, приложение. – С. 154–158.
14. Покровский, М.В. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2008, Т. 71, № 2. – С. 29–31.
15. Применение ламотриджина для коррекции эндотелиальной дисфункции / Е.В. Лучкина, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артющкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008, Т. 7. № S2. – С. 221.
16. Применение L-аргинина в комплексе с амлодипином и индапамидом при экспериментальном моделировании L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Я.И. Залозных, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, М.В. Покровский // Кубанский науч. мед. вест. – 2007. № 1-2. – С. 52-55.
17. Роль антиагрегантных препаратов в коррекции эндотелиальной дисфункции / В.Ю. Цепелев, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин // Кубанский науч. мед. вест. – 2009. № 4. – С. 149-152.



18. Роль ацетилсалициловой кислоты в коррекции эндотелиальной дисфункции // В.Ю. Цепелев, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009, Т. 8. № S2. – С. 341а-341.
19. Сравнительное исследование эндотелио- и кардиопротективных свойств фураностаноловых гликозидов из культуры клеток растения *Dioscorea Deltoidea* и 17 $\beta$ -эстрадиола / М.В. Корокин, А.М. Носов, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова. // Кубанский науч. мед. вест. – 2006, № 9. С. 137-140.
20. Фармакологическая коррекция L-аргинином «ADMA-ENOS-ассоциированных мишеней» при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова // Кубанский науч. мед. вест. – 2010. № 1. – С. 85-92.
21. Фармакологическая коррекция L-пате индуцированного дефицита оксида азота рекомбинантным эритропоэтином / Л.В. Корокина, И.М. Колесник, М.В. Покровский, М.В. Корокин // Кубанский науч. мед. вест. – 2009. № 9. – С. 66-69.
22. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. Т. 72. № 2. – С. 29-31.
23. Эндотелиопротективные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота // В.И. Кочкаров, М.В. Покровский, М.М. Корнеев, Т.Г. Покровская // Кубанский науч. мед. вест. – 2006, № 9. – С. 150-152.
24. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота // М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, Е.Б. Артюшкова // Эксперимент. клин. фармакол. – 2008, Т. 71. № 2. С. 29-31.
25. Krukier, I.I. Condition of oxidative stress in placenta during the pregnancy complicated with the placental insufficiency // Национальная научно-практическая конференция с международным участием «Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and human health», Smolensk, 2003, P. 138-139.
26. Pogorelova, T.N. Physical and chemical modification of placental plasmatic membranes under hypoxia / T.N. Pogorelova, N.A. Drukker, I.I. Krukier et all // J. Hypoxia medical, 1998. N 2. V.6, P. 56.
27. Pogorelova, T.N. The role nitric oxide in the regulation cytokine production in the placenta and fetal membranes/ T.N. Pogorelova, N.A. Drukker, I.I. Krukier et all // Национальная научно-практическая конференция с международным участием «Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and human health», Smolensk, 2003, – P.138.
28. Savvidou, M.D. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1511–1517.
29. Smith, C.L. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity modulates ADMA levels, VEGF expression, and cell phenotype // Biochemical & Biophysical Research Communications. – 2003. – Vol. 308. – P. 984–989.
30. Speer, P.D. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 198. № 1. – P. 112–117.

## RESVERATROL CORRECTION OF ADMA-LIKE GESTOSIS IN EXPERIMENT

**V.V. Gureev<sup>1</sup>**

**V.I. Kotchkarov<sup>2</sup>**

**E.V. Proskuryakova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Kursk State Medical University*

<sup>2</sup>*Belgorod State University*

<sup>3</sup>*Kursk Regional Perinatal Center*

*e-mail: kochkarov.bsu.edu.ru*

In ADMA-like experimental preeclampsia in rats morpho-functional disturbances were studied. The purpose of this study was to determine corrective effects of resveratrol in comparison aspects with L-arginine and amlodipine.

Key words: resveratrol, ADMA, preeclampsia, rats, endothelial dysfunction.



УДК: 616-018.74-008.7

## ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ СРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КРЫС

**А.И. Маяков<sup>1</sup>**  
**М.В. Покровский<sup>2</sup>**  
**Т.Г. Покровская<sup>2</sup>**  
**А.С. Белоус<sup>2</sup>**  
**А.А. Арустамова<sup>1</sup>**  
**М.В. Корокин<sup>2</sup>**  
**О.С. Гудырев<sup>2</sup>**  
**М.В. Маякова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Белгородский  
государственный  
университет

<sup>2</sup>Курский  
государственный  
медицинский  
университет

e-mail: facies@yandex.ru

Эндотелиальную дисфункцию моделировали посредством билатеральной овариэктомии самок, крыс линии Wistar и в течение 6 недель добавлением в корм фруктозы, удельный вес которой составляет 60% от общего рациона, а также внутривенным введением стрептозотоцина в дозе 45 мг/кг, однократно в течение 5 суток. При этом степень развития эндотелиальной дисфункции оценивали по коэффициенту эндотелиальной дисфункции, а формирование метаболических нарушений по изменению уровня гликемии в оральном тесте толерантности к глюкозе. Данная модель может быть использована для оценки фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции при воспроизведении метаболических нарушений у крыс.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, стрептозотоцин, фруктозосодержащая диета, метаболические нарушения, инсулинорезистентность.

**Введение.** Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения многих стран [7, 8, 21]. Каждые 10-15 лет число больных СД удваивается [11, 19]. При СД нарушаются большинство видов метаболизма и в разной степени поражаются многие ткани и органы. Развитие СД приводит к появлению серьезных осложнений, являющихся причиной инвалидности и высокой смертности. Артериальная гипертензия (АГ) и эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая отмечается у 80% пациентов с СД, является самостоятельными факторами, оказывающим непосредственное влияние на развитие и прогрессирование микроваскулярной патологии [3, 12, 15]. Общность метаболических расстройств, возникающих при СД, ЭД и АГ, способствует отягощению течения осложнений каждой патологии в отдельности. Инсулинорезистентность (ИР) и, как следствие, компенсаторная гиперинсулинемия, имеющая место у подавляющего большинства пациентов с СД, ведет к росту симпатической активности с увеличением сердечного выброса и повышению общего периферического сопротивления сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, росту внутриклеточного содержания Na и Ca, что сопровождается формированием ЭД и усугублением АГ [13, 14]. Предотвращение развития и дальнейшего прогрессирования микроваскулярной патологии диктует необходимость поиска новых звеньев патогенеза и возможных факторов, влияющих на пути их формирования.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение стрептозотоцин – индуцированной эндотелиальной дисфункции.

**Методика исследования.** опыты проводились на 30-ти половозрелых белых самках линии Wistar массой 250-300 г. В первый день эксперимента у самок под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) хирургическим путем вскрывали брюшную полость и удаляли оба яичника. В дальнейшем на протяжении 6 недель в корм животных добавляли фруктозу, удельный вес которой равен 60% от общего рациона пищи. На 6-ой неделе эксперимента в вену хвоста в течение 5 суток вводили стрептозотоцин в дозе 45 мг/кг, однократно. Ежедневно, однократно, в утреннее время, натощак, в течение всего срока эксперимента измеряли уровень глюкозы в крови, взятой из вены хвоста животных, при помощи глюкометра Satellit Plus (Россия). На 6-й неделе эксперимента проводился тест толерантности к глюкозе, натощак, путем орального введения глюкозы (1 мг/кг) и регистрации





уровня глюкозы на протяжении 120 минут при помощи глюкометра Satellit Plus (Россия). В течение кормления ежедневно измеряли показатели артериального давления с использованием неинвазивного датчика измерения кровяного давления у мелких животных на хвосте Doc-NIBP200A, производства Biopac System, Inc., США. На 42-й день от начала эксперимента под наркозом (этаминал-натрия 50 мг/кг) вводили катетер в правую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в левую бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством датчика TSD104A аппаратно-программного комплекса MP100, производства Biopac System, Inc., США. Проводили следующие функциональные сосудистые пробы – эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВ) с внутривенным введением ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг и эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВ) с внутривенным введением нитропрусида натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг. Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), представляющее собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП (ЭНВД) к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ (ЭЗВД) [4].

Результаты подвергали статистической обработке путем расчета средней арифметической ( $M$ ), ошибки средней арифметической ( $\pm m$ ) и оценки достоверности различий сравниваемых параметров с использованием t-test для групп с равной дисперсией, уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Экспериментальные исследования проводили на следующих группах животных: интактные (И) – животные, у которых проводилась ложная операция (вскрытие брюшной полости с последующим ушиванием); животные с билатеральной овариэктомией (БО), получавших обычный пищевой рацион; животные с билатеральной овариэктомией, которым давалась фруктозосодержащая диета и на 6-ой неделе эксперимента внутривенно вводился стрептозотоцин (БОФС). Измерение уровня глюкозы натощак на протяжении 6 недель не выявило изменения значений в первых двух из указанных выше групп животных относительно нормальных показателей. В группе БОФС данный показатель был достоверно выше и составил в среднем  $11,1 \pm 1,3$  ммоль/л.

При проведении теста толерантности к глюкозе на 6-ой неделе эксперимента, наблюдался стойкий уровень гликемии к 120 минуте в группе БОФС относительно групп И и БО, этот показатель был достоверно выше и составил  $13,7 \pm 0,7$  ммоль/л. В группе И и БО такие значения глюкозы крови приближались к исходным на 120 минуте и составляли –  $4,8 \pm 0,2$  и  $4,6 \pm 1,2$  ммоль/л соответственно (рис. 1).

При проведении исследований на наркотизированных животных с инвазивным определением параметров гемодинамики получили следующие данные: болюсное внутривенное введение АХ в течение 3-5 сек приводило к резкому падению артериального давления, достигающего пика у ложнооперированных животных (для систолического артериального давления (САД)  $84,3 \pm 4,4$ , для диастолического артериального давления (ДАД) –  $38,7 \pm 2,8$  и для среднего артериального давления (СрАД)  $53,9 \pm 2,7$  мм рт. ст.). При этом в течение первых 2-3 сек развивалась резкая брадикардия до 130-150 ударов в минуту. Восстановление АД происходило в среднем за  $42,2 \pm 0,8$  сек. после нормализации сердечного ритма. ЭНЗВ также характеризовалась снижением САД до  $83,0 \pm 3,7$ , ДАД до  $42,1 \pm 4,4$  и СрАД до  $55,7 \pm 3,5$  мм рт.ст. с последующим полным восстановлением в среднем в течение  $45,1 \pm 1,0$  сек.

У животных с билатеральной овариэктомией, получавших обычный рацион, через 6 недель отмечалось достоверное увеличение цифр АД: САД –  $160,0 \pm 6,2$ ; ДАД –  $124,9 \pm 5,5$ ; СрАД –  $135,9 \pm 5,0$  мм рт. ст. по сравнению с интактной группой животных. ЭЗВ и ЭНЗВ характеризовались достоверно меньшим снижением.

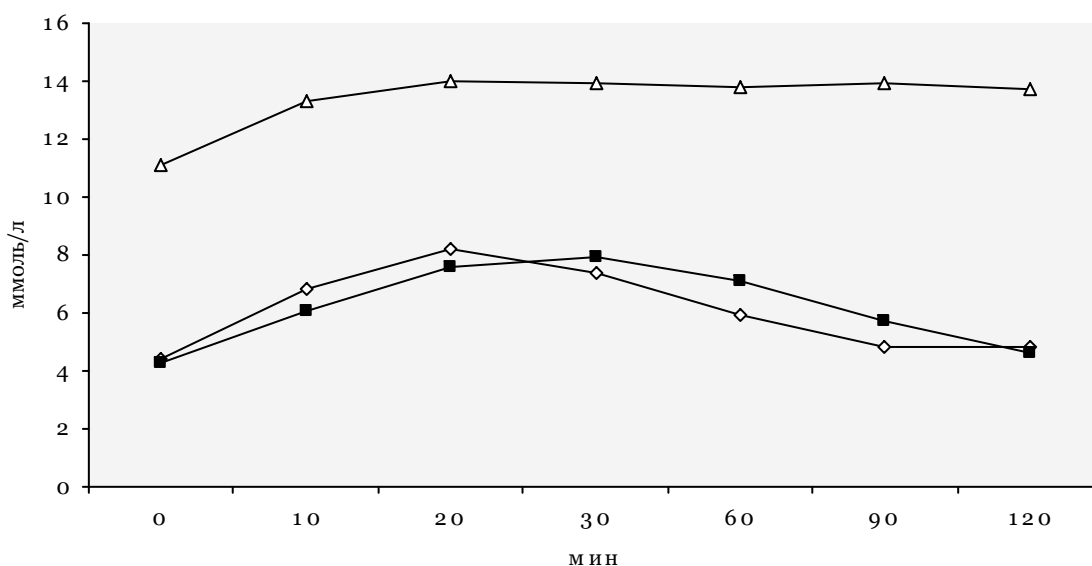


Рис. 1. Динамика уровня глюкозы плазмы крови крыс в пероральном тесте толерантности глюкозы на 6-й неделе эксперимента

На рисунке изображено:

- △ – группа животных с билатеральной овариэктомией, получавших фруктозосодержащую диету и внутривенное введение стрептозотоцина;
- – группа животных с билатеральной овариэктомией, получавших обычный рацион;
- ◇ – интактная группа.

Измерение уровня среднего артериального давления неинвазивным способом выявило достоверное его повышение в группах БО и БОФС, по сравнению с интактными животными начиная с 4-ой недели развития патологии, и составило на 6-ой неделе  $159,5 \pm 4,6$  и  $178,6 \pm 4,5$  мм рт.ст. соответственно (табл. 1).

Таблица 1

**Динамика уровня среднего артериального давления, определяемого неинвазивным способом, при моделировании стрептозотозин-индуцированной эндотелиальной дисфункции (n=10, M±m, мм рт.ст.)**

Группы животных	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	5 нед.	6 нед.
Интактные (И)	136,7±3,4	136,6±3,4	136,9±3,6	136,8±3,5	136,9±3,6	137,1±3,6
Билатеральная овариэктомия (БО)	135,8±3,3	141,2±3,9	147,4±4,1*	153,9±4,4*	157,1±4,2*	159,5±4,6*
Билатеральная овариэктомия + Фруктозосодержащая диета + Стрептозотозин (БОФС)	135,1±3,1	141,3±4,1	148,5±4,8*	154,7±3,5*	162,3±4,4*	178,6±4,5*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных.

Ежедневное, однократное, внутривенное введение стрептозотоцина в течение 5 суток и фруктозосодержащая диета на фоне гипозестрогении спустя 6 недель вызывало значимую артериальную гипертензию (САД –  $175,1 \pm 3,7$ , ДАД –  $123,7 \pm 6,1$ , СрАД –  $149,4 \pm 5,2$  мм рт. ст.) и приводила к меньшему снижению показателей АД после введения АХ (САД до  $85,2 \pm 2,7$ , ДАД до  $56,4 \pm 4,8$ , СрАД до  $70,8 \pm 2,7$  мм рт. ст.) и НП (САД до  $96,1 \pm 9,4$ , ДАД до  $53,4 \pm 5,3$  и СрАД до  $74,7 \pm 4,7$  мм рт. ст.) по сравнению с интактными животными и животными с билатеральной овариэктомией, получавших обычный рацион. Восстановление АД при введении АХ и НП происходило в среднем за  $37,7 \pm 4,4$  сек и  $105,1 \pm 10,4$  сек после нормализации сердечного ритма соответственно (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели, отражающие степень эндотелиальной дисфункции на фоне стрептозотоцин-индуцированной модели (n=10, M±m)**

Группы животных	Функциональные пробы	Прирост падения сосудистой реакции по СРАД (мм рт.ст.)	Время сосудистой реакции (сек.)	Площадь сосудистой реакции (усл. ед.)	Отношение площадей сосудистой реакции АХ к НП
Интактные (И)	АХ	59,9±2,9	42,2±0,8	1268,0±74,8	1,1±0,1
	НП	61,0±3,0	45,1±1,0	1375,3±93,7	
Билатеральная овариэктомия (БО)	АХ	67,8±7,3	33,0±5,4	1022,5±131*	2,1±0,2*
	НП	70,0±6,0	46,0±4,5	2157,3±167*	
Билатеральная овариэктомия + Фруктозосодержащая диета + + Стрептозотоцин (БОФС)	АХ	70,8±2,7	37,7±4,4	1312,2±237,2	2,8±0,2**
	НП	74,7±4,7	105,1±10,4	3674,1±642,1	

Примечание: \* – p<0,05 в сравнении с группой интактных;

\*\* – p<0,05 в сравнении с группой животных, у которых проводилась билатеральная овариэктомия и получавших обычный пищевой рацион.

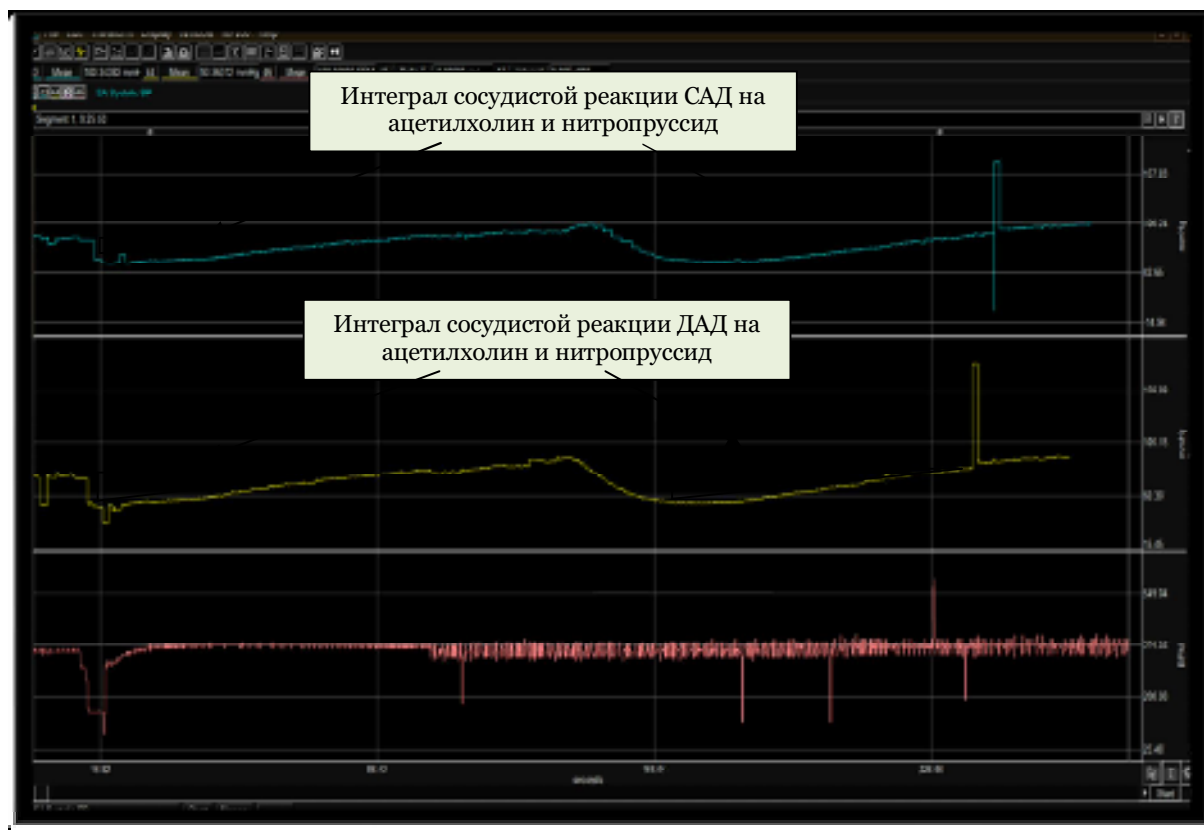


Рис. 2. Показатели сосудистой реакции у интактных животных

Значения КЭД составили: 1,1±0,1 – в группе интактных животных, 2,1±0,2 – в группе животных с билатеральной овариэктомией, получавших обычный пищевой рацион, а в группе животных с билатеральной овариэктомией, которым проводилась фруктозосодержащая диета и внутривенно вводился стрептозотоцин, – 2,8±0,2, что достоверно больше в сравнении с вышеуказанными группами (рис. 2, 3, 4).

**Обсуждение.** Известно, гипоестрогения, которая возникает в менопаузе, играет роль пускового фактора в развитии комплекса тесно связанных между собой метаболических нарушений [2, 4, 10]. Это позволило ряду авторов предложить для обозначения этого состояния термин "менопаузальный метаболический синдром" [15, 17, 18]. Он включает в себя:

1. Развитие дислипотеинемии, которая определяет до 30% заболеваний сердечно-сосудистой системы в постменопаузе. В этот период происходит дисбаланс между атерогенными липопротеинами (липопротеинами низкой плотности — ЛПНП) и антиатерогенными липопротеинами (липопротеинами высокой плотности — ЛПВП), что активирует атерогенез в артериальной стенке.

2. Развитие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии является одним из патогенетических механизмов менопаузального метаболического синдрома. Параллельно развитию гипоестрогении происходит снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, с формированием резистентности, что ведет к повышению его уровня в крови. Следствием чего может быть развитие сахарного диабета II типа. Инсулинорезистентность оказывает неблагоприятное влияние на эндотелий сосудов, активирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, процесс липогенеза в сосудистой стенке, угнетает процессы фибринолиза, ведет к повышению артериального давления вследствие резистентности сосудов, негативно влияет на распределение жировой ткани.

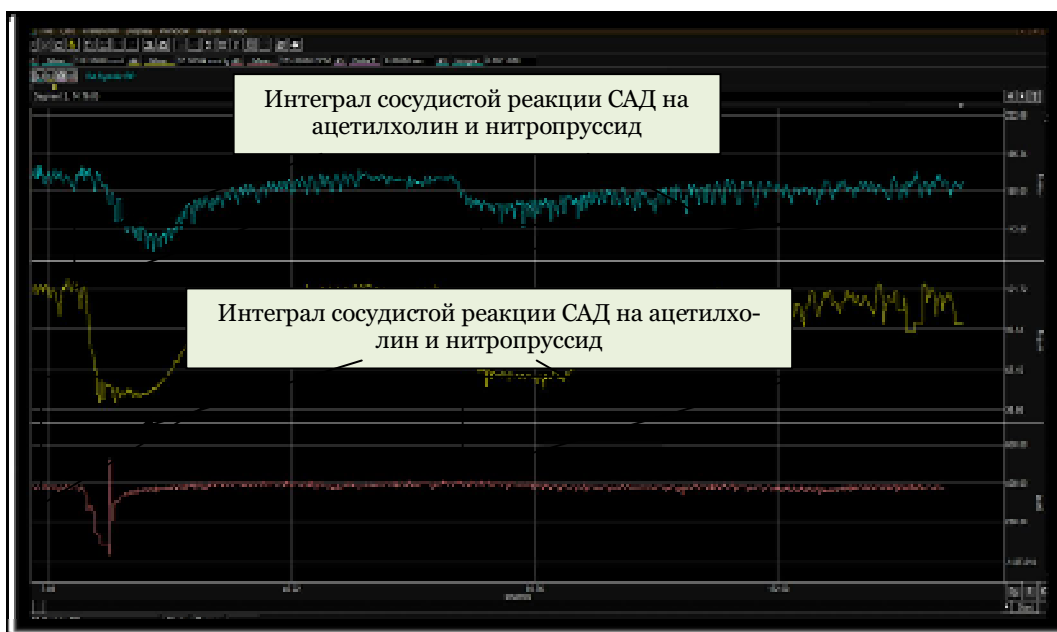


Рис. 3. Показатели сосудистой реакции у животных, которым проводилась билатеральная овариэктомия

При этом многие женщины подходят к периоду менопаузы с имеющимися заболеваниями эндокринной системы [5]. Коморбидность климактерического синдрома и заболеваний эндокринной системы, в том числе развивающийся инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), создает условия для возможного взаимоотношения, маскировки клинических проявлений заболеваний или изменения течения основного эндокринного заболевания как самого по себе, так и на фоне лечения.

Как известно, инсулинзависимый сахарный и экспериментальный диабет (стрептозотоцин-индуцированный диабет, мыши линии NOD, C57B1, BB-крысы) является аутоиммунным заболеванием, с прогрессирующей деструкцией  $\beta$ -клеток и развитием абсолютной инсулиновой недостаточности [10, 13].

Ямамото и соавторы продемонстрировали, что в обработанных стрептозотоцином островковых клетках поджелудочной железы ингибирование ПАРП 3-аминобензамидом предотвращает падение уровня  $\text{H A D}$  и подавление проинсулинового синтеза без изменения уровня повреждений ДНК. Основываясь на этих наблюдениях, логично предположить, что образование единичных разрывов ДНК, вызванных генерацией  $\text{NO}$  и пероксинитрита, лежит в основе активации ПАРП и последующего повреждения островковых клеток в ответ на действие стрептозотоцина. В соответствии с этим островковые клетки, полученные из дефицитных по гену ПАРП мышей, в сравнении с островковыми клетками дикого типа устойчивы к повреждениям, вызываемым  $\text{NO}$ - и генераторами пероксинитрита [6, 16].

Проведенные исследования показали также, что ПАРП вовлекается в различные типы других локальных или системных воспалительных состояний. В моделях, связанных с экспрессией изоформ  $\text{NO}$ -синтаз и продукцией пероксинитрита, ингибирование ПАРП 3-аминобензамидом приводит к утрате способности кровеносных сосудов реагировать на вазоконстрикторные агенты (вазкулярная гипореактивность), миокардиальной дисфункции и ослабляет внутриклеточные энергетические процессы, что заканчивается многочисленными органическими повреждениями. Эксперименты на грызунах показали, что активация ПАРП играет важную роль в патогенезе сосудистой недостаточности и клеточной энергетической дисфункции – эндотелиальной дисфункции [20].

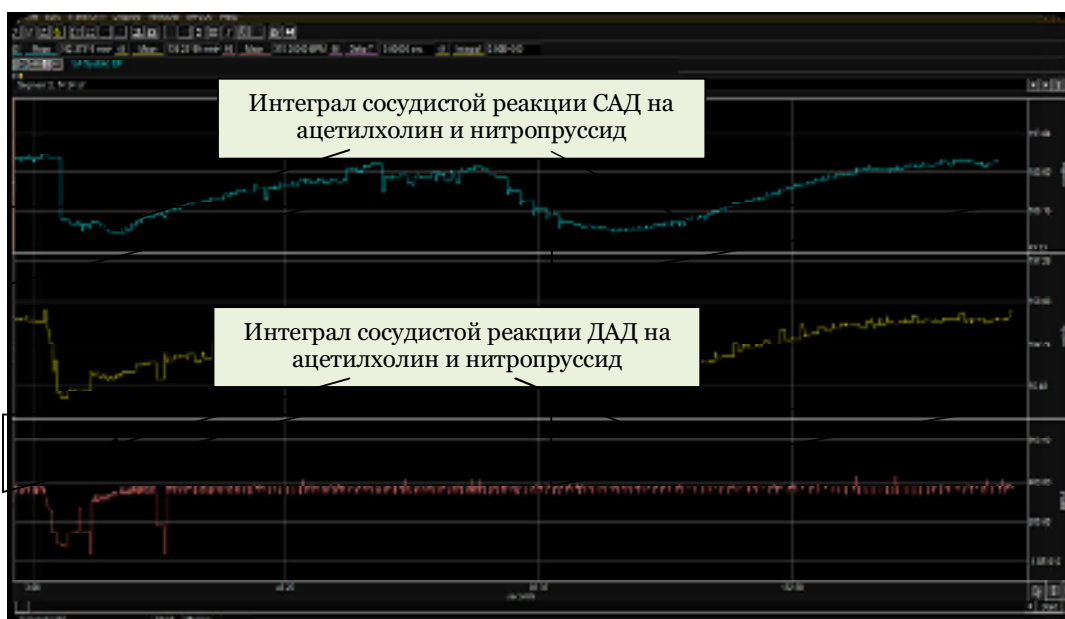


Рис. 4. Показатели сосудистой реакции стрептозотоцин-индуцированной эндотелиальной дисфункции

В результате настоящего исследования выявлено достоверное повышение коэффициента эндотелиальной дисфункции, отражающего степень развития дисфункции эндотелия, в группе животных с билатеральной овариэктомией, которым проводилась фруктозосодержащая диета и вводился стрептозотоцин, по сравнению с группой интактных животных. Оценка метаболических нарушений по изменению уровня гликемии к 120-й минуте в оральном тесте толерантности к глюкозе выявило формирование гипергликемического ответа в этой же группе животных по сравнению с другими исследуемыми группами.

Таким образом, стрептозотоцин-индуцированная модель развития эндотелиальной дисфункции на фоне воспроизведения метаболических нарушений может быть использована для оценки фармакологической коррекции.



### Литература

1. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская. — М.: Медицина, 2005. — 512 с.
2. Вихирева, О.В. Артериальная гипертензия: проблемы и решения / О.В. Вихирева // Международный медицинский бюллетень. — 2003. — № 15. — С. 17.
3. Галенок, В.А. Тер. Архив. / В.А. Галенок, Е.А. Жук //Терапевтический Архив. — 1995. — № 12. —С.80-84.
4. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, И.А. Абугова, М.Ш. Шамхалова // Пробл. эндокринол. — № 4. — С.43-48.
5. Дедов, И.И. Кардиоренальный синдром при сахарномдиабете 1-го типа: роль дисфункции эндотелия. / И.И. Дедов, А.А. Александров, М.В. Шестакова // Kardiologia. — 2005. — № 6. — С. 35-41.
6. Дзяк, Г.В. Вплив дефіциту естрогенів та заміної гормональної терапії на функцію серцево-судинно у системи / Г.В. Дзяк, З.М. Дубоссарська // ПАГ. — 1999. — № 2. — С. 77-81.
7. Маяков, А.И. Эндотелиальная дисфункция на фоне фруктоз-индуцированной модели метаболических нарушений у крыс / А.И. Маяков, Т.Г. Покровская, М.В. Покровский // XVII Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. — М. — 2010. — С. 676-677.
9. Маяков, А.И. Фруктоз-индуцированная модель эндотелиальной дисфункции у крыс / А.И. Маяков, К.А. Шуклина, В.Ю. Цепелев // Материалы 74-й межвузовской итоговой научной конференции студентов и молодых ученых: Молодежная наука и современность, посвященной Году молодежи в России. 21-22 апреля 2009 года. В 3-х частях. Часть II. — Курск: ГОУ ВПО КГМУ. — 2009. — С. 193.
10. Патент С 22301015 RU А 61 В5/02. Способ оценки эндотелиальной дисфункции / Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. // № 2005113243/14; Заявл. 04.05.2005/17 Изобретения (Заявки и патенты). — 2007. — №17.
11. Покровский, М.В. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская // Российский журнал иммунологии. — М. — 2006. — Т. 9. — С. 60-61.
12. Покровский, М.В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская // Кубанский научно-медицинский вестник. — Краснодар. — 2006. — №10. — С.72-77.
13. Профилактика сахарного диабета: Доклад исследовательской группы ВОЗ. (Сер. техн. докл. ВОЗ 844) — Женева, 1995.
14. Bersofsky, J.A. Intrinsic and extrinsic factors in protein antigenic structure / J.A. Bersofsky. Science. — 1985. — V. 229. — No4717. — P. 939-940.
15. Golay, A. Effect ofobesity on ambient plasma glucose, free fatty acid, insulin, growth hormone, andglucagon concentrations / A. Golay, A.L.M. Swislocki, Y.D.I. Chen, J.B. Jaspán et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — №63. — P.481-484.
16. Meredith, I.T. Role of impaired endotheliuin-dependent vasodilatioii in iscnemic manifestations of coronary artery disease / I.T. Meredith, A.C. Yeung, F.F. Weidinger et al. // Circulation. — 1993. — №87 (S.V). — P. 56-66.
17. Schiffrin, E.L. Angiotensin II Receptor antagonists Eds. M. Epstein, H.R. Brunner / E.L. Schiffrin, D. Hayoz // Philadelphia: Hanley Belfus INC. — 2001. — P.279- 289.
18. Stratton, I.M. Endothelium dusfunction: endocrinology deaseas / I.M. Stratton, A.L. Adler, H.A. Neil et al. // BMJ. —2000. —V. 321. —P. 405—412
19. Ubink-Veltman, L.J. Prevalens, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited: a prospective populacion-based study in the Netterlands (ZODIAC-1) / L.J. Ubink-Veltman, H.J. Bilo, K.H. Groenier et al. // Eur JEpidemiol. — 2003. — №18(8). — P. 793-800.



## REPRODUCTION OF THE STREPTOZOTOSIN-INDUCED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT RATS

**A.I. Mayakov<sup>1</sup>**  
**M.V. Pokrovsky<sup>2</sup>**  
**T.G. Pokrovskaya<sup>2</sup>**  
**A.S. Belous<sup>2</sup>**  
**A.A. Arustamova<sup>1</sup>**  
**M.V. Korokin<sup>2</sup>**  
**O.S. Gudyrev<sup>2</sup>**  
**M.V. Mayakova<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Belgorod State University*

<sup>2)</sup> *Kursk State Medical University*

*e-mail: facies@yandex.ru*

Endothelial dysfunction modelled by means of bilateral ovariectomy females, rats of line Wistar and within 6 weeks addition in the fructose forage which specific gravity makes 60 % from the general ration, and also intravenous introduction streptozototsin in a dose of 45 mg/kg, unitary within 5 days. Thus degree of development of endothelial dysfunction estimated on factor of endothelial dysfunction, and formation of metabolic disturbances on change of level of a glycemia in an oral glucose loading. The given model can be used for an estimation of pharmacological correction of endothelial dysfunction at reproduction of metabolic disturbances at rats.

Key words: endothelial dysfunction, streptozototsin, fructose diet, metabolic disturbances, insulin resistance.



# СТОМАТОЛОГИЯ

УДК 616.31

## ЗАДАЧИ ХИМИЧЕСКОЙ НАУКИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ БИОСОВМЕСТИМЫХ КОМПОЗИТОВ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИИ

**Л.Ф. Перистая**  
**В.А. Перистый**  
**Н.В. Бурягина**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: peristaya@bsu.edu.ru*

Дефицит йода и фтора в водопроводной воде централизованного водоснабжения, столь характерный для многих регионов России, является одной из причин эндемического зоба и кариеса зубов. Это актуально и для Белгородской области. Поэтому задачей химической науки является разработка отечественной технологии производства современных и перспективных биосовместимых полимерных материалов и композитов на их основе для удовлетворения потребности в стоматологических материалах. В первую очередь это касается стеклоиономерных, металлосодержащих, гибридных и компомерных композитов, а также лаков и паст. Особое место среди них занимает полиакриловая кислота, так как на её основе можно готовить десятки различных стоматологических материалов.

Ключевые слова: стоматология, пломбировочные материалы, биосовместимость, полимеры, композиты.

**Введение.** Эндемические заболевания, характерные для определённой географической зоны, конкретного региона, обусловлены особенностями его экологии, природными и техногенными геохимическими аномалиями. Так, например, в Белгородской области, по мнению учёных, природная магнитная аномалия приводит к увеличению числа сердечно-сосудистых заболеваний; повышенная жесткость воды, обусловленная наличием мощных месторождений мела, является причиной мочекаменной болезни; последствия техногенной Чернобыльской катастрофы являются одной из причин увеличения числа онкологических заболеваний на радиационно-загрязнённых территориях; дефицит йода в воде вызывает заболевание щитовидной железы (эндемический зоб), а недостаток фтора – кариес, снижает стойкость эмали зубов по отношению к действию кислот [1 – 7]. Ухудшение экологической обстановки, неправильное питание также являются причиной разрушения зубов. Рост числа таких больных, естественно, приводит к увеличению потребности в стоматологических материалах.

Материаловедение в настоящее время органически связано со стоматологической наукой и практикой и рассматривается как её важный раздел. Разработкой стоматологических материалов, обеспечивающих повышение эффективности и качества работы врача-стоматолога, занимаются химики. В этой связи возрастает роль в медицинской технике теории химического материаловедения, биосовместимых полимерных материалов и композитов на их основе. Будущее стоматологии в большей мере будет определяться внедрением химических методов исследования, разработкой новых химико-технологических методов и приёмов получения материалов с заданными свойствами. С полным основанием можно сказать, что на стыке, с одной стороны, теоретиче-



ской химии и химической технологии, а с другой стороны, клинической медицины будет успешно развиваться современная медицинская техника будущего.

В последние годы в стоматологической практике в качестве основного конструкционного материала всё шире применяются полимеры и сополимеры. Особую группу представляют собой поликарбоксилатные полимеры, которые в стоматологии получили название цементы. Поликарбоксилатные цементы обладают высокой адгезией к дентину зубов, низкой растворимостью в полости рта, не раздражают пульпу, не вызывают болевых ощущений при фиксации коронок. Это так называемые биосовместимые композиты. Область применения данных композитов очень широкая: пломбирование каналов зубов, фиксация несъёмных протезов, защита пульпы, прокладки под амальгамы и силикатные цементы, пломбирование молочных зубов и временное пломбирование, фиксация ортодонтических аппаратов и вкладок и т.д. Наиболее широко применяемым в мировой стоматологии полимером (группа поликарбоксилатных цементов) является полиакриловая кислота (ПАК). Особую ценность при приготовлении препаратов на основе полиакриловой кислоты представляет не её водный раствор, а порошкообразный полимер, который в России не вырабатывается. Порошкообразная полиакриловая кислота более стабильна при хранении, легко дозируется и на её основе можно получать либо растворы заданной концентрации, либо в случае необходимости применять как таковую, то есть в виде порошка. Поэтому обеспечение стоматологических служб такой полиакриловой кислотой весьма актуально.

Преподаватели кафедры общей химии и студенты БелГУ участвуют в выполнении работы по получению ПАК около 5 лет и сотрудничают с ЗАО «Опытный экспериментальный завод ВладМиВа» (г. Белгород). Работа выполнялась с целью практической реализации её результатов на базе «ОЭЗ ВладМиВа», который обеспечивает стоматологическими препаратами и материалами как Белгородскую область, так и Российскую Федерацию и даже страны СНГ [8].

#### **Развитие стоматологической службы в Белгородской области и увеличение потребности в пломбировочных материалах**

Основным методом лечения кариеса зубов и предупреждения его осложнений является удаление патологически изменённых твёрдых тканей зуба, заполнение образовавшегося дефекта соответствующим пломбировочным материалом. Заключительным этапом лечения воспаления пульпы и верхушечного периодонтита зуба является также пломбирование, оно позволяет восстановить не только форму зуба, но и его функцию. От продолжительности сохранения пломб, их полноценности, по сути, зависит успех всего предшествующего трудоёмкого лечения заболеваний. Если учесть, что в нашей стране в течение года накладывается примерно 150 млн. пломб, то длительность сохранности пломб приобретает важнейшее значение для оценки качества стоматологической помощи вообще. Увеличение срока службы пломбы на 50% повышает коэффициент полезного труда в 2 раза, что равносильно увеличению количества врачей на 1000 специалистов [9].

В Белгородской области имеется широкая сеть стоматологической службы: 138 стоматологических кабинетов, 25 зубопротезных кабинетов и 7 ортодонтических кабинетов. В г. Белгороде – 95 стоматологических кабинетов, 3 стоматологических поликлиники, из них две взрослых (ул. Преображенская; ул. Щорса) и одна детская (пр. Славы).

Проведенный нами анализ основных показателей работы стоматологической службы, предоставленных областным медицинским информационно-аналитическим центром, позволяет сказать, что многие показатели стоматологической помощи в Белгородской области выше, чем по Российской Федерации в целом [10]. Например, в 2004 году в Белгородской области было проведено плановых профилактических осмотров для всех возрастных групп в 1,5 – 2 раза больше, чем в РФ (табл. 1).

Нуждаемость в санации взрослого населения и подростков (из числа лиц, осмотренных стоматологами) в Белгородской области в 2001 – 2003 гг. была на 1 – 3% выше, чем в среднем по России. В 2005 году она увеличилась на 1,0% и составила 63,2% (в 2004г. – 62,2%). Потребность в санации выше областного показателя отмечается в следующих районах: Красногвардейском – 90,5%, Новооскольском – 85,0%, Прохоровском – 81,6%, Ивнянском – 79,0%, Грайворонском – 73,5%, Чернянском – 72,2%.



Таблица 1

**Некоторые показатели стоматологической помощи населению  
в России и Белгородской области (данные за 2004 год)**

Показатель	Российская Федерация	Белгородская область
1. Выполнение плановых профилактических осмотров стоматологами (в % к числу населения):		
а) всего	14,8	22,7
б) взрослые и дети подросткового возраста 15 – 17 лет	6,9	15,0
в) дети 0 – 14 лет	45,1	64,8
2. Число санированных стоматологами (в % к числу нуждающихся):		
а) взрослые и дети подросткового возраста 15 – 17 лет	68,5	60,4
б) дети 0 – 14 лет	71,4	75,7

Число санированных стоматологических больных детей до 14 лет (в % к числу нуждающихся) в Белгородской области было несколько больше, чем в целом по РФ, однако среди взрослых и подростков этот показатель в нашей области ниже, чем в России (табл. 1).

Отмечаемое небольшое снижение профосмотров (с 17 до 14%) взрослого населения и подростков в 2003 – 2005 гг. (по сравнению с 2001 – 2002 гг.) обусловлено тем, что за последние годы уменьшилось число стоматологических кабинетов на промышленных предприятиях и некоторых учебных заведениях. Однако в целом произошло значительное увеличение числа стоматологических кабинетов в основном за счет коммерческих.

Расширение стоматологической службы в Белгородской области, предоставление дополнительных услуг населению предъявляет повышенные требования к количеству и качеству применяемых стоматологических материалов.

**Классификация пломбировочных материалов,  
их химический состав и свойства**

Развитие рынка современных стоматологических материалов ставит врача-стоматолога перед выбором того или иного пломбировочного материала для повышения эффективности и качества лечения.

По своему назначению все пломбировочные материалы делятся на 4 основные группы [11]:

1. Материалы для временных пломб.
2. Материалы для постоянных пломб.
3. Материалы для прокладок.
4. Материалы пломбирования корневых каналов.

Эта классификация довольно условна, так как многие материалы используются для различных целей.

В качестве пломбировочных материалов используют стоматологические цементы. По своему химическому составу они классифицируются на следующие группы (табл. 2) [9, с.370; 11, с.278].

Приведём краткую характеристику основных групп цементов.

Состав цинк-фосфатных цементов:

Порошок: оксид цинка ZnO, оксид магния MgO, оксид кремния SiO<sub>2</sub>, пигмент.

Жидкость: водный раствор фосфорной кислоты H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, алюминий Al, цинк Zn.

При изготовлении пломбировочных материалов порошок с жидкостью смешивают в определённом соотношении.

Силикатнофосфатные цементы представляют собой как цинк-фосфатные так и силикатные цементы. Их состав:

Порошок: 80% силикатного цемента и 20% цинк-фосфатного цемента.



Жидкость: ортофосфорная кислота  $H_3PO_4$ , соли алюминия и цинка (2-5%), 45% воды.

Силикатные цементы представляют собой гидравлическое вяжущее вещество. Их состав:

Порошок – продукт спекания многокомпонентной шихты, содержащей  $SiO_2$ ,  $Al_2O_3$ ,  $CaO$ ,  $Ca$ ,  $Na_2O$ ,  $Na$ ,  $P_2O_5$ ,  $F$ .

Жидкость – водный раствор фосфорной кислоты  $H_3PO_4$ , содержит  $Al_2O_3$ ,  $P_2O_5$ ,  $ZnO$ ,  $H_2O$ .

Таблица 2

**Классификация стоматологических цементав**

Фосфатные	Фенолярные	Акрилатные	Поликарбоксилатные
1. Цинк-фосфатные 2. Цинк-силикатно-фосфатные	1. Цинк-эвгенольные: А) Полимерные Б) Содержащие ЕВА (орто-этокснбензойную кислоту) В) Глиноземные 2. $Ca(OH)_2$ -салицилатные	1. Полиметил-акрилатные 2. Диметил-акрилатные: А) наполненные Б) без наполнителя	1. Стеклоиономерные; 2. Цинк-поликарбоксилатные

Цинк-эвгенольные цементы представляют собой порошок чистого оксида цинка  $ZnO$ , содержащий наполнители (кремнезём  $SiO_2$ , соли цинка).

Жидкость состоит из очищенного эвгенола или гвоздичного масла.

Акрилатные цементы состоят из порошка (метилметакрилат или сополимер; перекись бензоила в качестве инициатора; наполнители; пигменты) и жидкости (мономер метилметакрилата с аминным ускорителем).

Стеклоиономерные цементы созданы путём объединения силикатных и полиакриловых систем. Порошок состоит из тонко измельчённого стекла фторсиликата кальция и алюминия. Жидкость представляет собой 50%-ный водный раствор сополимера полиакрил-итаконвой или другой полиакриловой кислоты. Может также входить винная кислота.

Цинк-поликарбоксилатные цементы – высокоадгезионные стоматологические цементы, в которых сочетается прочность фосфатных цементав с биологической переносимостью цинк-оксид-эвгенольных. Их состав:

– порошок, состоящий из оксида цинка  $ZnO$ , оксида магния (1 – 5%), оксида алюминия  $Al_2O_3$  или другого упрочняющего наполнителя, фторидов;

– жидкость – 40% водный раствор полиакриловой кислоты или сополимера акриловой кислоты с другими органическими веществами.

Как стеклоиономерные, так и цинк-карбоксилатные цементы являются композиционными пломбирочными материалами и состоят из органической основы (связующего), наполнителя, модифицированного полимеризационно способными соединениями. Кроме этого, для регулирования процесса полимеризации в основу композиционных материалов входят инициаторы, активаторы и ингибиторы полимеризации, а также стабилизаторы, красители и пигменты, существенно определяющие качество композитов [11, 12].

Существует несколько классификаций композиционных материалов. В основу разделения композитов на группы (виды) положены: способ полимеризации, величина зёрён и содержание наполнителя, а также показания к применению.

Обладая высокими физико-механическими и клиническими, эстетическими свойствами, композиционные материалы в настоящее время заняли достойное место в терапевтической стоматологии. Наибольшее значение в настоящее время приобретают композиционные поликарбоксилатные цементы.

### Создание поликарбоксилатных цемента

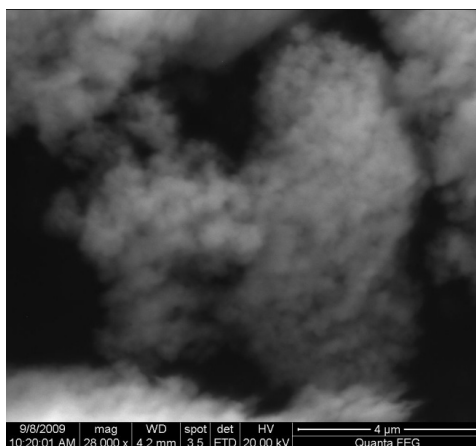
Стремление врачей-стоматологов применять пломбирочные материалы улучшенного качества, которые обладали бы манипуляционными свойствами и прочностью фосфатных цемента, незначительным раздражающим действием цинкоксидаэвгенольных и проявляли бы адгезию к тканям зуба, привели к созданию поликарбоксилатных цемента. Большой вклад в данную проблему внесли М. Гернер, Л.И. Мау, М.А. Нападов, 1970; Smith, 1968; Mortimer, auter, 1969 [13, с.40]. По своей химической природе эти материалы представляют собой композиты, которые нашли своё место в терапевтической стоматологии и выпускаются в передовых странах, а именно: в Англии под торговым названием «Poly-C» и «Zp-Zine cement», в Германии под торговым названием «Durelon», в Японии – «Carbo-cement», в Чехословакии – «Karboxy Adhesor».

Основные методико-технические требования, предъявляемые к поликарбоксилатным цементам, отражены в международном стандарте ИСО №4104. Поликарбоксилатные цементы представляют собой отдельно хранимые порошок и жидкость (или две жидкости), при смешивании которых образуется самопроизвольно затвердевающая в течение 4 – 9 минут при комнатной температуре цементная формовочная масса. Порошок представляет собой оксид цинка (ZnO), содержащий модифицирующие компоненты MgO, CaCl<sub>2</sub>, Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Ca(OH)<sub>2</sub>. Жидкость поликарбоксилатного цемента представляет 30 – 50%-ный вязкий водный раствор диоксиполикарбоновой кислоты молекулярной массы 80.000 – 180.000.

Для приготовления формовочной массы в зависимости от цели применения (для изготовления пломбы, прокладки, фиксации протеза) берётся порошок и жидкость в соотношении (1,5 – 3,0):1,0. Затвердевание поликарбоксилатных цемента обусловлено сшивкой линейных макромолекул полиакриловой кислоты поливалентными катионами (например, цинком) с образованием пространственно-сетчатой структуры. Сшивка преимущественно имеет донорно-акцепторную природу.

Образование хелатной связи, способность полиакриловой кислоты образовывать комплексы и реагировать с протеином дентина обеспечивают адгезию к эмали и дентину зуба. Выбор полиакриловой кислоты обусловлен её способностью растворяться в воде и образовывать хелатные соединения.

#### Микрофотография стоматологического композита, полученного на основе полиакриловой кислоты и измельчённого мелкодисперсного стекла



Для клинической оценки поликарбоксилатных цемента важно знать их механические свойства: прочность на сжатие, растяжение, сдвиг. Прочность на сжатие поликарбоксилатных цемента несколько меньше, чем фосфатных, на растяжение – значительно больше. У фосфатных цемента, применяемых при цементации, прочность на растяжение составляет 5 МН/м<sup>2</sup>, на сжатие – 100 МН/м<sup>2</sup>. Для поликарбоксилатных цемента эти показатели равны 64 МН/м<sup>2</sup> и 67 МН/м<sup>2</sup>, соответственно [13, 14].

Физико-механические и манипуляционные свойства поликарбоксилатных композиционных цементов в огромной степени зависят от связующего полимера. В наибольшей степени этим показателям отвечает полиакриловая кислота. На кафедре общей химии Белгородского государственного университета (БелГУ) была разработана отечественная технология получения высококачественной полиакриловой кислоты. Причем, в отличие от зарубежных аналогов, выпускающих полиакриловую кислоту в виде нестабильного при хранении водного раствора, полиакриловая кислота получаемая по технологии БелГУ представляет собой мелкодисперсный наноструктурный стабильный при хранении легкодозированный порошок на основе которого потребитель мог бы приготовить раствор любой концентрации [15].

Технология (способ) получения полиакриловой кислоты запатентован БелГУ [16] и в виде интеллектуальной собственности по лицензионному договору РФ 001.160.5 передан Белгородскому опытно-экспериментальному заводу «ВладМиВа», который освоил выпуск семи стоматологических препаратов на основе полиакриловой кислоты, производимой по технологии БелГУ (2-а из которых приведены ниже).

### Цемент стоматологический стеклополиалкенаатный



Предназначен для:

- ✓ восстановления кариозных полостей I, II, III классов по Блэку;
- ✓ лечения некариозных поражений твердых тканей зуба (клиновидные дефекты, эрозия эмали);
- ✓ применения в качестве изолирующих подкладок под постоянные пломбы из композитов и амальгам.

"Цемилайт" выпускается в виде комплекта порошок-жидкость, обладает высоким химическим сродством как к полимерным материалам, так и к тканям зуба, обеспечивает надежное краевое прилегание.

### Универсальный стеклоиономерный цемент



Стеклоиономерный универсальный рентгеноконтрастный материал «Цемион» – традиционный стеклоиономерный цемент химического отверждения, обладающий химической адгезией к дентину и эмали.

Предназначен для:

- ✓ реставрации молочных зубов (все классы полостей);
- ✓ пломбирования полостей I и II классов (включая запечатывание фиссур);



- ✓ пломбирования полостей V класса (если эстетические требования не являются приоритетными);
- ✓ лечения некариозных поражений твердых тканей (клиновидные дефекты, эрозия эмали);
- ✓ временного пломбирования при длительном лечении;
- ✓ наращивания культи зуба и восстановления разрушенной структуры зуба под коронку;
- ✓ подкладки при пломбировании композитами и амальгамой.

**Выводы.** Широкому применению композитных и вспомогательных стоматологических материалов препятствует их высокая стоимость на мировом рынке. Поэтому весьма актуально создание основ отечественной химической технологии и аппаратурного оформления процессов их получения. Это касается стеклоиономерных, металлосодержащих, гибридных и компомерных композитов, а также лаков и паст. Особое место среди них занимает полиакриловая кислота, так как на её основе могут готовиться десятки различных стоматологических материалов.

### Литература

1. Состояние окружающей среды и использование природных ресурсов в Белгородской области в 2000 году (Ежегодный доклад) / Сост. и глав. ред. Е.Г. Глазунов. – Белгород, 2001. – 158 с.
2. К вопросу о йоддефицитных заболеваниях в г. Белгороде Белгородской области / В.А. Чуйко, С.Г. Чеботарев, Е.А. Шенцева, В.А. Яковенко // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. №1 (16), 2002. – 236-247 с.
3. Надеждин, С.В. Морфофункциональные особенности нейроэндокринных сдвигов в организме под влиянием микроэлементного состава питьевой воды на примере Белгородской области / С.В. Надеждин, Т.В. Павлова, Л.А. Павлова // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. № 1 (16), 2002 – 141-146 с.
4. Голдовская, Л.Ф. Экологическая оценка рек Белгородской области по жесткости и кислотности-основным свойствам воды / Л.Ф. Голдовская, В.А. Перистый, И.А. Артёменко // Вестник БГТУ им. В.Г. Шухова: Материалы II Междунар. науч.-практ. конф. «Экология: образование, наука, промышленность и здоровье». Часть IV. № 8, 2004. – 36-38 с.
5. Экологическая оценка реки Северский Донец по некоторым физико-химическим показателям / И.А. Артёменко, А.Е. Белых, Н.А. Павлов, Л.Ф. Голдовская-Перистая // Сборник студенческих научных работ: В 3 ч. – Белгород: Изд-во БелГУ, 2004. – Выпуск VIII. – Ч. I. – 110-113 с.
6. Использование минеральных лечебно-столовых вод в профилактике и коррекции патологии щитовидной железы / С.В. Надеждин, Л.Ф. Перистая, И.А. Павлов, Е.И. Таранова // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. № 1 (18), 2004. – 88-90 с.
7. Голдовская, Л.Ф. Химия окружающей среды. – 2-е изд. – М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 295 с.
8. Стоматологическая программа (Сборник стоматологических материалов выпускаемых фирмой «Владмива») В.П.Чуев, А.А. Бузов, Е.А.Кузьмина. – Белгород, 2005. – 216 с.
9. Курякина, Н.В. Терапевтическая стоматология детского возраста. – М.: Медицинская книга; Н.Новгород: изд-во НГМА, 2004. – 744 с.
10. Основные показатели деятельности лечебно-профилактических учреждений и состояния здоровья населения Белгородской области за 2001 – 2005 годы / Под ред. М.А. Степчук. – Белгород, 2006. – 274 с.
11. Вязьмитина, А.В. Материаловедение в стоматологии / А.В. Вязьмитина, Т.Л. Усевич. – Ростов н/Д.: Феникс, 2002. – 352 с.
12. Николишин, А.К. Восстановление (реставрация) и пломбирование зубов современными материалами и технологиями. – Полтава: изд-во «Полтава», 2001. – 176 с.
13. Гернер, М.М.. Материаловедение по стоматологии / М.М. Гернер, Е.А. Аронов, А.Э. Рофе. – М.:Медгиз, 1982.
14. Композиционные пломбировочные материалы / В.И. Лукьяненко, К.А. Макаров, М.З. Штейнгард, А.С. Алексеева. – Л.: Медицина, 1988.
15. Перистый, В.А. Разработка технологии производства полиакриловой кислоты для стоматологических целей / В.А. Перистый, Л.Ф. Перистая, В.П. Чуев // Научные ведомости БелГУ: серия «Естественные науки». – №11(66), 2009. – 95-100 с.



16. Патент РФ № 2.266.918, МПК C08F 120/06. Способ получения полиакриловой кислоты / Перистый В.А., Чуев В.П., Никитченко В.М. Заявлен 30.06.2004; опубликован 27.12.2005. Бюл. № 36.

## **PROBLEMS OF CHEMICAL SCIENCE IN THE FIELD OF BIOCOMPATIBLE COMPOSITES FOR DENTISTRY**

**L.F. Peristaya**  
**V.A. Peristy**  
**N.V. Buryagina**

*Belgorod  
State  
University*

*e-mail: peristaya@bsu.edu.ru*

Deficiency of Iodine and Fluorine in tap water of district water supply, common for many Russian regions and is one of causes of endemic wien and dental caries. Therefore, the aim of chemical science is development of domestic production technology of modern and advanced biocompatible polymeric materials and composites on their basis to meet the needs of dental materials. First of all, this applies glassionomeric, metal, hybrid and compomeric composites, as well as varnishes and pastes. Polyacrylic acid is one of the main materials, because it is a base of tens of different dental materials.

Key words: dentistry, filling materials, biocompatibility, polymers, composites.



## ГЕНЕТИКА

УДК 577.17

### ФАМИЛИИ КАК КВАЗИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

**И.Н. Сорокина**  
**И.Н. Лепендина**  
**Н.А. Рудых**  
**А.В. Верзилина**  
**М.И. Чурносов**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: sorokina@bsu.edu.ru*

В статье даны характеристики фамилий как эффективных «квазигенетических» маркеров при проведении популяционно-генетических исследований населения.

Ключевые слова: генетическая структура популяции, фамилии, генофонд.

Для изучения структуры генофонда населения и факторов его микроэволюции используются генетические маркеры, т.е. фенотипические признаки, генетическая природа которых хорошо и достоверно известна [1]. Считается, что путь от гена до признака для генетических маркеров невелик, и по фенотипическим частотам в популяциях можно судить о величинах генных частот, об их статике или динамике [2]. В популяционной генетике широко используются полиморфные генетические маркеры – обладающие двумя вариантами (аллелями), причем частота наиболее распространенного аллеля должна быть меньше 0,95 (при 5% критерии полиморфизма) или же меньше 0,99 (при 1% критерии полиморфизма). Выделяют следующие типы генетических маркеров.

*Классические генетические маркеры.* Наиболее распространенным способом оценки генетической дифференциации популяций является подход, основанный на учете частот распределения классических генетических маркеров. Маркеры этой группы находятся под строгим генетическим контролем и генотипируются с использованием различных иммунологических методов, методов электрофоретического, изоэлектрофоретического разделения и др. Они подразделяются на биохимические [2, 3, 4, 5], иммунологические [1, 2], и физиологические (вкусовая чувствительность, цветовая слепота, тип ушной серы и др.) [1]. Альтернативные формы белков этих маркеров очень неравномерно распределены среди различных этнических, расовых и территориальных групп народонаселения мира. Материалы об их распределении среди народов Земного шара позволяют дать адекватную характеристику генетических процессов, происходящих на популяционном уровне, необходимую для рассмотрения проблем микроэволюции насе-



ления и выявления роли инбридинга, генного дрейфа, миграций, метисации, скорости мутационного процесса и эффектов отбора в эволюционном процессе.

*Молекулярно-генетические маркеры.* Все ДНК маркеры относительно популяционных исследований можно разделить на три группы: маркеры митохондриальной ДНК, маркеры Y-хромосомы и аутосомные маркеры. Основной особенностью полиморфизма митохондриальной ДНК является отсутствие рекомбинаций и материнский тип наследования. Полиморфные маркеры Y-хромосомы имеют отцовское наследование и 95% ее длины также представлено нерекombинирующим участком [6, 7], на котором к настоящему времени выявлено 20 генных семейств историю материнской и отцовской частей популяции. Среди аутосомных маркеров выделяют диаллельные и мультиаллельные. Диаллельные маркеры представлены однонуклеотидными заменами и инсерционно-делеционным полиморфизмом. Диаллельные маркеры сходны по своим свойствам с классическими маркерами, такими как биохимические и некоторые иммунологические. Техника исследований маркеров ДНК сводится практически к одному методу – полимеразной цепной реакции. Данные по полиморфизму ДНК применимы для оценок генетических расстояний, скорости эволюции, ее адаптивных параметров, а также для оценки роли популяционно-генетических факторов в распространенности ряда наследственных и часто встречающихся заболеваний с наследственным предрасположением [1, 2, 8, 9, 10].

*«Квазигенетические» маркеры.* В качестве квазигенетических маркеров используются фамилии и ряд популяционно-демографических характеристик (витальные статистики, параметры модели изоляции расстоянием Малеко и др.) [10-20].

Использование фамилий в качестве аналогов генетических маркеров согласно работы [10] имеет следующие важные преимущества. Во-первых, в отличие от генетических маркеров, данные о частотах распространения фамилий могут быть собраны тотально (о всех жителях всех субпопуляций рассматриваемой территории), что снимает все вопросы о репрезентативности выборок и степени достоверности получаемых результатов. Во-вторых, фамилии селективно-нейтральны по отношению к природной среде и поэтому корректно оценивают дифференциацию генофонда. По данным работы [21] использование фамилий в качестве селективно нейтрального маркера может иметь информационную ценность, равную лучшей кодоминантной генетической системе.

Фамилии позволяют определять уровень инбридинга среди населения, оценивать генетические расстояния между популяциями, изучать генетические соотношения между различными группами народонаселения, выявлять действие таких эволюционных факторов, как дрейф генов и миграции, описывать “генетический ландшафт” населения на основе геногеографических технологий [2].

Анализ «фонда фамилий» является важным инструментом при изучении структуры генофонда населения. Передаваясь в чреде поколений, фамилии начинают вести себя подобно генам. Причем они вторят тем генам, которые современная генетика рассматривает как одни из самых перспективных и информативных маркеров для изучения истории генофонда – однородительским маркерам [2].

Фамилия – основная часть триединого полного русского именованя человека – является очень интересным словом, которое расценивается и как памятник культурной истории народа, и как свидетельство определенной эпохи, и как памятник языка, способный вбирать в себя явления, актуальные для какого-либо исторического момента [22]. Кроме того фамилии традиционно используются в популяционной генетике как “квазигенетические маркеры” [23, 14, 15].

Но, конечно же, как отмечает Балановская Е.В. и др. [2], фамилии, даже называясь «квазигенетическими» маркерами, совсем не похожи на обычные гены. Фамилии не подчинены суровым биологическим законам, а следуют многозначным путям развития языка и культуры. Поэтому фамилии, передаваясь из поколения в поколение, ведут себя очень свободно – столь часто и прихотливо «мутируют», что проследить судьбу каждой из фамилий в отдельности непросто. Более того, одни и те же фамилии могут возникать независимо в разных точках пространства и времени, симулируя генетическое родство между исторически несвязанными популяциями.



Есть у фамилий и весьма замечательное достоинство, недоступное всем другим маркерам. По фамилиям можно изучить всю популяцию целиком, а не только маленькую выборку из нее, как это приходится делать по любым признакам генетики [2].

Важным аргументом в пользу использования фамилий при изучении структуры генофонда населения, как отмечается в работе Балановского О.П. и др. [23] является прямое сопоставление результатов, полученных по двум типам маркеров: генетическим и квазигенетическим. Оценки межпопуляционной изменчивости по генам ( $F_{st} \times 10^2$ ) и по фамилиям ( $?_r \times 10^2$ ) практически совпали (у адыгов  $F_{st}=0,69$  и  $?_r=0,60$ ; у литовцев  $F_{st}=1,24$  и  $?_r=1,41$ ; у народов Приморья (удэге, нанайцев и др.)  $F_{st}=5,73$  и  $?_r=5,85$ ; у армян  $F_{st}=6,16$  и  $?_r=6,00$ ; у алтайцев  $F_{st}=6,59$  и  $?_r=7,51$ ; у нивхов  $F_{st}=6,73$  и  $?_r=5,88$ ; у эвенков  $F_{st}=8,29$  и  $?_r=8,95$ ) (цит. по Балановский О.П. и др., [23]).

При использовании фамилий для описания популяционно-генетических характеристик населения (методом оценки коэффициента случайного инбридинга через изонимию) лежит ряд допущений [24-27], обобщенных и детально рассмотренных в работе Е.В. Балановской и др. [28]:

1. Фамилии должны наследоваться в длинном ряду поколений – срок существования фамилий должен быть сопоставим со временем существования подразделенной популяции. Как показано в работе [27] фамилии дают хорошие результаты при изучении популяций, в которых фамилии употребляются не менее 10 поколений, т.е. использование фамилий является традиционным

2. Предполагается, что происхождение фамилий монофилетично – то есть у любых двух мужчин-однофамильцев имеется общий предок [24]. При невыполнении этого условия оценки инбридинга будут занижаться [25, 26]: отсутствие прочной традиции в передаче фамилий обычно приводит к большому разнообразию фамилий (разные фамилии у членов одной семьи, легкий переход прозвища или отчества в фамилию).

3. Предполагается равное представительство полов для каждой фамилии. В популяциях русского Севера, как показали работы А.А. Ревазова наблюдалось преобладание вероятности для мужчин оказаться промежуточным предком в изонимном браке, в связи с чем была предложена поправка (коэффициент  $K=1/28$  вместо  $K=1/4$ ) на неравное представительство полов у промежуточных предков [24, 26, 11, 29].

4. Предполагается, что фамилии не “мутируют”, то есть не изменяются с течением времени. Одной из причин, приводящей к “мутации” фамилий, может быть искаженное произношение фамилии.

5. “По умолчанию” предполагается, что равновероятны миграции мужчин и женщин. Однако это условие не выполняется практически ни в одной из исследуемых популяций: у всех народов в той или иной степени сохраняются традиции брачных миграций. Поскольку фамилии передаются по мужской линии, то миграции женщин не приводят к изменению частот фамилий. Непроявившиеся в частотах фамилий миграции вносят значительный вклад в изменение генофонда. В результате инбридинг, рассчитанный по фамилиям должен быть, выше, чем “истинный инбридинг” – по аутосомным генам.

Как отмечается в работе О.П. Балановского и др. [23] в антропонимике (науке об именах и фамилиях) известны определенные закономерности становления фамилий: их возникновение в определенных социальных слоях, более раннее появление фамилий на экономически развитых территориях и т.д., причем процесс “офамиливания” требует времени.

Большинству русских фамилий менее двухсот лет, в них отложились слова и дела более ранних времен. Фамилии являются третьим, наиболее поздним по времени возникновения элементом наименования русских людей. Само слово «фамилия» вошло в русский язык относительно поздно. Происходит оно от латинского слова «фамилия» – семья. Слово «фамилия» внедрилось в России в повседневную жизнь после указов Петра I. Однако, фамилии как элемент именования русских людей существовали и раньше, но назывались они прозвищами, прозваниями. В этом же значении иногда употреблялись слова «назвище» и «рекло». В царских указах о провидении переписи

населения обычно говорилось, что следует записывать всех «по именам с отцы и с прозвищи», т.е. по имени, отчеству и фамилии [22].

Становление русских фамилий происходило на протяжении нескольких столетий. У различных общественных групп фамилии появились в разное время. Первыми получили фамилии знать, князья, бояре (в XIV – XV веках). Княжеские фамилии появились в XIV веке из названий уделов, а впоследствии, как и у бояр, из отчеств. Несколько позже складываются фамилии дворян (XVI – XVIII века) также преимущественно из отчеств. Хронологически следующая категория фамилий принадлежала торговым и служилым людям (XVII – XIX вв.). Основная часть духовенства приобрела фамилии в конце XVIII – начале XIX вв., при этом более ранние фамилии зачастую происходят из названия церквей. У «именитого купечества» фамилии регистрируются с XVI в.. Самая многочисленная часть населения – крестьяне не имели юридически закрепленных фамилий до XIX века (в 1861 году был принят закон о введении фамилий у всего населения страны), а некоторые представители крестьян получили фамилии лишь в начале 1930-х годов в связи с паспортизацией, проведенной Советским правительством. В крестьянской среде источниками образования фамилий послужили уличные прозвища, фамилии из отчеств или фамилий помещиков, которым ранее принадлежали крестьяне [30]. Закрепление фамилий продолжалось и в начале XX века, окончательно установившись лишь при сплошной паспортизации. Следует отметить, что, у основной массы населения (кроме внутрисемейных имен и имен, полученных при крещении) издревле бытовали так называемые «уличные» фамилии. Они не были строго регламентированы, поскольку не фиксировались в обязательном порядке, но, тем не менее, передавались из поколения в поколение. Следует отметить, что так называемая уличная или деревенская фамилия в русской деревне существовала очень давно. Именно эти фамилии попадали в переписные листы, когда требовалось переписать всех жителей «по именам, с отцы и с прозвищи». Стоит только заглянуть в архивные документы (актовые записи), дошедшие до нас из XV – XVII веков, на страницах которых записано: «Иван Микитин сын, а прозвище Меншик», запись 1568 года; «Онтон Микифоров сын, а прозвище Ждан», документ 1590 года; «Губа Микифоров сын Кривые щеки, землевладелец», запись 1495 года; «Данило Сопля, крестьянин», 1495 год; «Ефимко Воробей, крестьянин», 1495 год... Таким образом, впоследствии могли возникнуть фамилии Микитин, Никитин, Меншиков, Микифоров, Никифоров, Жданов, Кривошеков, Соплин, Воробьев [31].

Как пишет исследователь Унбегаун Б.О. [32], «Русские фамилии обычно образуются от личных имён, то есть, имён, данных тому или иному лицу, – к ним относятся как крестильные имена (имена, полученные при крещении), так и прозвища, даваемые человеку по его профессии, месту проживания или каким-либо другим признакам».

В книге Горбаневского М.В. [31] приводится 5 основных путей образования русских фамилий:

1. Фамилии, образованные от канонических и различных народных форм Крестильных христианских имен.

2. Фамилии, сохранившие в своей основе имена мирские. Мирские имена пришли из языческих времен, когда имен церковных не существовало: многие из них были просто именами собственными, другие возникли как прозвища, но потом их основа забылась и они стали просто именами. Третьи имена суеверные родители давали своим чадам, дабы избавить их от разных житейских проблем.

3. Фамилии, образованные от профессиональных прозвищ предков, рассказывающие, кто из них, чем занимался. Отсюда Гончаровы, Овсянниковы, Черепенниковы, Бондарчуки, Ковали и т.д.

4. Фамилии, образованные от названия местности, родом откуда был один из предков (основой таких фамилий становились разные географические названия – городов, деревень, станиц, рек, озер и т.д.): Мещеряков, Семилукский, Новгородцев, Москвитин и т.д.

5. Интереснейшая группа российских фамилий – принадлежавшие православному духовенству: Аполлонов, Гиляровский, Троицкий, Рождественский.



Приведем несколько примеров становления русских фамилий. Всем известно некогда популярное русское имя Василий. В русский язык оно пришло от греческого, где имело значение «царский». От имени Василий образовано более 50 фамилий, которые отличаются друг от друга разнообразными оттенками – уменьшительно-ласкательным, презрительным и т.д. или же изменены для благозвучия: Васин, Васькин, Васятников, Васютин, Василевский, Васильчиков, Васильев. А от имени Иван образовано более ста (!) фамилий. А вот в фамилии Ищук вряд ли можно «опознать» имя ... Иосиф. Возникла она на Украине еще в XV веке примерно на территории нынешних Винницкой, Житомирской, Ровенской и Хмельницкой областей. Именно там православное имя Иосиф превратилось в Йосип, а затем – и в Исько. Сын человека по имени Исько и получал прозвище Ищук [33].

Для проведения популяционно-генетического анализа населения, когда фамилия используется как аналог генов, знания о смысловом содержании фамилий и её происхождении не нужны. Такой статистический подход позволяет рассчитывать все показатели, которые можно рассчитать по генам. Однако, чтобы обрисовать «фамильный портрет» генофонда, знания о содержательной стороне и семантика фамилий необходимы [2, 15, 19]. Применяв такой подход в генетике, который назван Балановской Е.В. и др., семантический и не имеет аналогий в анализе генов показано, что различные регионы различаются по способам образования фамилий, и каждый регион имеет свой «фамильный профиль». Так, в Центральном регионе преобладают «звериные» фамилии, на Западе и Северо-Западе – календарные, а на Востоке – приметные; профессиональные фамилии лидируют на юге, а «иные» – на севере. На примере кубанских казаков показана возможность использования семантического анализа фамилий с целью изучения исторических миграций населения из разных русских регионов [2].

Целый ряд работ посвящен изучению распространения русских фамилий и их географической приуроченности. Как правило, выделение зоны накопления/возникновения той или иной фамилии интерпретировалось с позиций диалектологии. В ряде случаев показано совпадение территорий встречаемости фамилий, возникших от диалектных слов, с ареалами этих диалектов. Анализировалось распространение и «кустов» фамилий, группируемых, например, по финалям. Так, например, фамилии с окончанием «-очкин» чаще встречаются в юго-западных областях (на стыке Калужской, Орловской и Тульской областей), фамилии на -ых, -их распространены на северных (Вологодская, Вятская и Пермская области) и южных (Курская, Орловская и Воронежская области) территориях, но отсутствуют в центральных и т.д. Важно подчеркнуть, что в ряде работ выделяются также ареалы фамилий и их групп, связываемые с территориями русских княжеств. По-видимому, фамилии, возникая, распространялись в рамках административно-территориальных общностей [2, 15, 19, 20, 22, 31, 32].

Изучение «фамильного портрета» русского населения пяти «основных» регионов России (Восточный, Центральный, Западный, Северный, Южный), проведенного Балановской Е.В. и др. [2] показало, что в список «общих» фамилий, распространенных во всех основных русских регионах и отражающих наиболее общие черты «фамильного портрета» русского народа вошло 257 фамилий (13% от всех «коренных» фамилий региона): Смирнов, Иванов, Кузнецов, Соколов, Попов и т.д. Каждая фамилия имеет свою географию – в каждом регионе распространена со своей собственной частотой. Полученные результаты позволили авторам заключить, что всеобщие фамилии отражают не только географию, но и историю сложения русского генофонда. Подразделив общие фамилии на пять семантических классов – календарные, профессиональные, «звериные», «приметные», иные, было определено, что наибольший удельный вес имеют календарные (44%) и звериные фамилии (32%). В три-четыре раза меньше профессиональных (8%) и приметных фамилий (10%). Минимальное количество «иных» фамилий (6%) – тех, которые нельзя однозначно отнести к остальным четырем классам. Авторами установлено, что если оценить, какое место эти классы фамилий занимают не по числу фамилий, а по их средней частоте в русском генофонде, то картина оказывается совсем иной. На первые места выходят «приметные», профессиональные и вновь «звериные» фамилии, а календарные фамилии отодвигаются на по-

следнее место. Это, по мнению авторов, свидетельствует о том, что хотя календарных фамилий и много в фонде фамилий, но не они создают его лицо [2].

При проведении анализа фамильных данных в шести районах Тверской области Ельчиновой Г.И. и др. [34] установлены наиболее распространенные фамилии этого региона: Иванов (2,77%), Смирнов (1,93%), Петров (1,03%), Васильев (1,06%). Показано, что только частота фамилии Иванов превышает 1,0% во всех изученных районах, что находится в пределах варибельности частоты данной фамилии по различным регионам России (от 0,4 до 2,76%) [35]. В Ростовской области, как свидетельствуют результаты работы Ельчиновой Г.И. и др. [33, 37], наиболее частыми фамилиями являются: Попов (0,49%), Иванов (0,45%), Ковалев (0,44%), Колесников (0,34%) и Кузнецов (0,34%).

На Рязанской земле, как показывают исследования Никонова В.А. и др. [38], на основе анализа фамилий 150 тысяч сельских жителей, что составляет примерно треть всего населения области, столкнулись границы четырех зон фамилий – бывших четырех исторически разрозненных территорий. Эти зоны: Ивановия (Северо-запад – Псков, Новгород, смежные земли), Поповия (Север), Смирновия (центр и Северное Поволжье от Твери до Нижнего Новгорода), и, наконец, Кузнецовия (Юг – от Орла до Среднего Поволжья и дальше на Восток) [38, 39].

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (государственный контракт № 14.740.11.0627).

### Литература

1. Генофонд и геногеография народонаселения. Генофонд населения России и сопредельных стран / Ю.Г. Рычков / Под ред. Ю.Г. Рычкова. – СПб.: Наука, 2000. – Т.1. – 611 с.
2. Балановская, Е.В. Русский генофонд на Русской равнине / Е.В. Балановская, О.П. Балановский – М.: Луч, 2007. – 416 с.
3. Иванов, В.П. Распределение фенотипов и генов систем ABO и Rhesus в популяции Курской области / В.П. Иванов, М.И. Чурносков, А.И. Кириленко // Генетика. – 1998. – Т.34, № 12. – С. 1686-1691.
4. Лепендина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. Распределение иммуно-биохимических маркеров генов / И.Н. Лепендина, Е.В. Балановская, М.И. Чурносков // Генетика. – 2008. – Т.44, № 4. – С. 543-557.
5. Лепендина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. Изучение биохимических маркеров генов в популяциях Украины, Белоруссии и положение белгородской популяции в системе восточнославянского генофонда / И.Н. Лепендина, М.И. Чурносков, Л.А. Артаментова, и др. // Генетика. – 2008. – Т.44, № 4. – С. 548-569.
6. Степанов, В.А. Этногеомика населения Северной Евразии / В.А. Степанов. – Томск.: Печатная мануфактура, 2002. – 243 с.
7. Степанов, В.А. Гаплотипы двух диаллельных локусов Y-хромосомы у коренного и пришлого населения Сибири / В.А. Степанов, В.П. Пузырев // Генетика. – 2000б. – Т.36, №1. – С. 87-92.
8. Гинтер, Е.К. Груз наследственных болезней у населения Республики Марий Эл / Е.К. Гинтер, Р.А. Мамедова, И.С. Мошкина и др. // Генетика. – 1999 – Т.35, №3. – С. 385-391.
9. Ревазов, А.А. Динамика параметров генетической структуры и наследственной отягощенности в современных популяциях человека / А.А. Ревазов / Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – М., 1985. – 46 с.
10. Ельчинова, Г.И. Медико-генетическое изучение населения Костромской области. Сообщение VI. Параметры изоляции расстоянием в популяциях Буйского и Шарьинского районов Костромской области / Г.И. Ельчинова, Г.М. Парадеева, А.А. Ревазов и др. // Генетика. – 1988. – Т.24, №7. – С. 1276-1281.
11. Ревазов, А.А. Пригодность русских фамилий в качестве «квазигенетического» маркера / А.А. Ревазов, Г.М. Парадеева, Г.И. Русакова // Генетика. – 1986. – Т.22, №4. – С. 699-703.
12. Иванов, В.П. Популяционно-демографическая структура населения Курской области. Миграционные процессы / В.П. Иванов, М.И. Чурносков, А.И. Кириленко // Генетика. – 1997. – Т. 33, №3. – С. 375-380.



13. Иванов, В.П. Распределение фамилий в сельских районах Курской области / В.П. Иванов, М.И. Чурносков, А.И. Кириленко // Генетика. – 1998. – Т.32, №8. – С. 1114-1119.
14. Сорокина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. I. Дифференциация всех районных популяций по данным антропоники / И.Н. Сорокина, Е.В. Балановская, М.И. Чурносков // Генетика. 2007. – Т.43, №6. – С. 841-849.
15. Сорокина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. II. “Фамильные портреты” в группах районов с разным уровнем подразделенности и роль миграций в их формировании / И.Н. Сорокина, М.И. Чурносков, Е.В. Балановская // Генетика, 2007. – Т.43, №8. – С. 1120-1128.
16. Сорокина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. Параметры модели изоляции расстоянием Малек / И.Н. Сорокина, Е.В. Балановская, М.И. Чурносков // Генетика. – 2009. – Т. 45, №3. – С. 383-389.
17. Сорокина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. Динамика индекса эндогамии в районных популяциях / И.Н. Сорокина, М.И. Чурносков, Е.В. Балановская // Генетика, 2008. – Т.44, №8. – С. 1117-1125.
18. Сорокина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. Динамика генетических соотношений популяций за последние 50 лет / И.Н. Сорокина, М.И. Чурносков, Е.В. Балановская // Генетика. – 2009а – Т. 45, №4. – С.555-563.
19. Сорокина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. Описание “генетического” ландшафта 22 районных популяций / И.Н. Сорокина, М.И. Чурносков, Е.В. Балановская // Генетика. – 2009б. – Т. 45, № 5. – Т.700-710.
20. Чурносков, М.И. Моделирование генетического ландшафта населения юга Центральной России / М.И. Чурносков, И.Н. Сорокина // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – №10 (81), вып. 10. – С.36-41.
21. Morton, N.E. Bioassay of kinship / N.E. Morton S., Yee, D.E. Harris, R. Lew // Theoret. Population Biol. – 1971. – V.2., №4 – P.507-524.
22. Суперанская, А.В. О русских именах / А.В. Суперанская, А.В. Сулова – Лениздат, 1991. – 220 с.
23. Балановский, О.П. Русский генофонд. Геногеография фамилий / О.П. Балановский, А.П. Бужилова, Е.В. Балановская // Генетика. – 2001. – т.37, №7. – С. 974-990.
24. Crow, J.F. Measurement of inbreeding from the frequency of marriages between persons of the same surname / J.F. Crow, A.P. Mange // Eugen. Quart. – 1965. – V.12. – P. 199-203.
25. Morton, N.E. Genetic structure of Switzerland / N.E. Morton, D. Klein, D. Hussels et al. // Amer. J. Hum. Genet. – 1973. – V.25. – P. 347-361.
26. Lasker, G.W. Surnames in the study of Human biology / G.W. Lasker // Am. Anthropol. Association. – 1980. – P. 525-558.
27. Ельчинова, Г.И. Подсчет инбридинга через повторяющиеся пары браков в популяциях русского Нечерноземья / Г.И. Ельчинова, М.Ю. Кадошникова, Р.А. Мамедова, О.В. Брусинцова // Генетика. – 1992. – т.28, №2. – С. 157-159.
28. Балановская, Е.В. Геногеографический анализ подразделенной популяции II. География случайного инбридинга (по частотам фамилий у адыгов) / Е.В. Балановская, Э.А. Почешхова, О.П. Балановский, Е.К. Гинтер // Генетика. – 2000. – т.36, №8. – С. 1126-1139.
29. Казаченко, Б.Н. Использование фамилий для изучения факторов динамики популяционной структуры / Б.Н. Казаченко, А.А. Ревазов, Л.В. Тарлычева, В.А. Лавровский // Генетика. – 1980. – т.16, №11. – С. 2049-2057.
30. Баскаков, Н.А. Русские фамилии тюркского происхождения / Н.А. Баскаков. – М.: Наука, 1979. – С. 280.
31. Горбаневский, М.В. В мире имен и названий / М.В. Горбаневский. – М., 1998. – С. 152.
32. Унбергаун, Б.О. Русские фамилии: Пер. с англ./ Общ. Ред. Б.А. Успенского. – М.: Прогресс, 1989. – 443 с.
33. <http://www.ruslit.com/?p=78>
34. Ельчинова Г. И., Мухай М.Б., Тереховская И.Г., Зинченко Р.А. Анализ фамильных данных по шести районам Тверской области. // Медицинская генетика, 2007, № 3, стр. 19-22
35. Балановская, Е.В. “Фамильные портреты” пяти русских регионов / Е.В. Балановская, Д.С. Соловьева, О.П. Балановский и др. // Мед. генетика. – 2005. – №1. – С.2-10.
36. Ельчинова, Г.И. Медико-генетическое изучение населения Ростовской области: анализ распределения фамилий в семи районах / Г.И. Ельчинова, Н.В. Кривенцова, С.С. Амелина и др. // Генетика. – 2006. – Т.42, №. 4. – С. 558-565.
37. Ельчинова, Г.И. Анализ популяционно-генетической структуры десяти районов Ростовской области через расширение изонимного метода, предложенное Барраи с коллегами /

Г.И. Ельчинова, Н.В. Кривенцова, И.Г. Тереховская, С.С. Амелина // Генетика. – 2007. – Т.43, № 12. – С. 1690-1693.

38. Никонов В.А. Рассказывают рязанские фамилии (о происхождении фамилии) / В.А. Никонов / Наука и жизнь. – 1986. – №6.

39. Никонов, В.А. География фамилий / В.А. Никонов. – Издательство: УРСС, 2008. – 200 с.

## **SURNAMES AS EFFECTIVE “QUASIGENETIC” MARKER FOR POPULATION GENETIC RESEARCH**

**I.N. Sorokina**

**I.N. Lependina**

**N.A. Rudyhc**

**A.V. Verzilina**

**M.I. Churnosov**

*Belgorod  
State  
University*

*e-mail: sorokinat@bsu.edu.ru*

In article characteristics of surnames as effective "quasigenetic" markers are given at carrying out of populjatsionno-genetic researches of the population.

Key words: genetic structure of population, surname, genofund.



## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616 – 005.1 – 08: 616.137.83/. 92 – 004.6 – 018

### ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННО-БЕРЦОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

**А.В. Казанцев**  
**Е.А. Корымасов**

*Самарский  
государственный  
медицинский  
университет*

*e-mail:*  
*dockazantsev@mail.ru*

Проведено комплексное исследование системы гемостаза и маркеров дисфункции эндотелия у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с поражением бедренно-подколенно-берцового сегмента. Прогрессирующее течение облитерирующего атеросклероза чаще ассоциируется с явлениями гиперкоагуляции (повышение агрегационной активности тромбоцитов, укорочение АЧТВ, ПВ, ТВ, увеличение содержания фибриногена, РФМК, D-димера), а также с дисфункцией эндотелия (увеличение содержания эндотелина-1, фактора Виллебранда, гомоцистеина и С-реактивного белка).

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей, система гемостаза, гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия.

**Введение.** Число больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей растет и составляет более 20-25% от всех видов сердечно-сосудистой патологии [1]. Современная воспалительная концепция атеротромбоза позволяет представить в новом свете эволюцию атеросклеротического процесса и наметить новые пути оценки степени, тяжести и течения заболевания [2]. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей сопровождается активацией системы гемостаза, что вместе с явлениями эндотелиоза (системной воспалительной реакцией) приводит к прогрессированию заболевания. Дисфункция эндотелия в значительной степени влияет на развитие неконтролируемой коагуляции крови [3, 4].

Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска в развитии артериальных и венозных тромбозов, а также атеросклеротического поражения коронарных, мозговых и периферических сосудов. При гипергомоцистеинемии наблюдается активация всех компонентов гемостаза: сосудистой стенки, тромбоцитарного и коагуляционного звеньев [5].

На сегодняшний день доказано, что изменения в системе гемостаза являются не только следствием атеросклеротического процесса, но и активными участниками его развития и прогрессирования. Определение особенностей системы гемостаза при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей открывает новые возможности для оптимизации диагностики и лечения пациентов, прогнозирования течения патологического процесса и решения вопроса о необходимости оперативного лечения [6, 7].

**Цель исследования:** изучение изменений системы гемостаза и маркеров дисфункции эндотелия у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с поражением бедренно-подколенно-берцового сегмента.



**Материалы и методы исследования.** В работу включены 296 больных со II стадией (по классификации Фонтейна, 1954) облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с поражением бедренно-подколенного-берцового сегмента. Больные разделены на две группы: I группа – 78 больных с прогрессирующим течением заболевания, II группа – 218 больных с непрогрессирующим течением. Разделение на группы проводили, исходя из анамнеза (длительность заболевания, уменьшение дистанции безболезной ходьбы в течение года, длительность сохранения эффекта от консервативного лечения). Всем больным выполняли исследование системы гемостаза: агрегацию тромбоцитов на аппарате АЛАТ2 «Биола» модель ЛА230-2 (Россия); АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), ПВ (протромбиновое время), ТВ (тромбиновое время), МНО (международное нормализованное отношение), фибриноген, фактор Виллебранда, РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы), D-димер, плазминоген, анти-тромбин III, протеин С на автоматическом коагулометре «STA Compact» фирмы «Roche» (Франция) с использованием реагентов фирмы «Stago»; эуглобулиновый лизис определяли с помощью реагентов «Технология-стандарт» (Россия). Маркеры дисфункции эндотелия: эндотелин-1 определяли на иммуноферментном комплексе «Bio-Rad» модель 680 (Франция) с использованием тест-систем «Biomedica GmbH» (Австрия); концентрацию гомоцистеина определяли автоматическом иммунофлюоресцентном анализаторе «AxSYM» фирмы «Abbott Laboratories» (США); С-реактивный белок изучали на автоматическом биохимическом анализаторе «Olympus AU640» (Япония) с помощью набора реагентов «Olympus System CRP Latex» (Япония). Для анализа результатов лабораторного и ультразвукового исследования дополнительно была выделена группа сравнения, включающая 45 здоровых, без признаков облитерирующего атеросклероза, добровольца.

Для обработки полученных данных применяли параметрические и непараметрические статистические методы. Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза  $P=95\%$  и более ( $p<0,05$ ). Для объективизации сравнительной оценки результатов лечения больных были применены принципы доказательной медицины [8].

**Результаты и их обсуждение.** Количество тромбоцитов крови у больных обеих групп статистически значимо не отличалось (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза**

Показатель	Здоровые добровольцы (n = 45)	Больные в целом (n = 296)	Непрогрессирующее течение (n = 218)	Прогрессирующее течение (n = 78)
Тромбоциты, ? 10 <sup>9</sup> /л	246±24,84	252±29,75 t <sub>1</sub> =1,28	251±35,41 t <sub>1</sub> =0,90 t <sub>2</sub> =0,34	254±31,15 t <sub>1</sub> =1,47 t <sub>2</sub> =0,52 t <sub>3</sub> =0,66
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	12,4±4,16	14,3±6,24 t <sub>1</sub> =1,97	13,8±5,31 t <sub>1</sub> =1,66 t <sub>2</sub> =0,95	24,6±8,27 t <sub>1</sub> =9,23* t <sub>2</sub> =12,05* t <sub>3</sub> =13,15*
АДФ-агрегация тромбоцитов, %	51,2±14,47	56,1±16,04 t <sub>1</sub> =1,93	53,4±20,16 t <sub>1</sub> =0,69 t <sub>2</sub> =1,68	84,3±12,09 t <sub>1</sub> =13,59* t <sub>2</sub> =14,47* t <sub>3</sub> =12,73*
Адреналин агрегация тромбоцитов, %	62,3±12,82	66,4±13,93 t <sub>1</sub> =1,85	64,9±14,29 t <sub>1</sub> =1,12 t <sub>2</sub> =1,19	81,5±11,25 t <sub>1</sub> =8,65* t <sub>2</sub> =8,84* t <sub>3</sub> =9,27*
Ристоцетин агрегация тромбоцитов, %	54,5±16,73	59,4±15,67 t <sub>1</sub> =1,93	57,6±18,15 t <sub>1</sub> =1,05 t <sub>2</sub> =1,20	83,7±12,16 t <sub>1</sub> =11,14* t <sub>2</sub> =12,71* t <sub>3</sub> =11,78*

*Примечания:* t<sub>1</sub> – значения критерия Стьюдента при сравнении с здоровыми добровольцами, t<sub>2</sub> – значения критерия Стьюдента при сравнении с контрольной группой в целом, t<sub>3</sub> – значения критерия Стьюдента при сравнении непрогрессирующего и прогрессирующего течения; \* – p<0,05.

Получены статистически значимые различия по агрегационной активности тромбоцитов между группами. В группе больных с прогрессирующим течением заболевания было выявлено усиление функциональной активности тромбоцитов. Отмече-



но увеличение, как спонтанной агрегации тромбоцитов, так и индуцированной, с использованием индукторов агрегации (АДФ, адреналин, ристоцетин). Активация тромбоцитов приводит к прогрессированию заболевания, увеличению степени ишемии и развитию осложнений.

Исследование коагуляционного звена гемостаза у больных с прогрессирующим и непрогрессирующим течением показало наличие изменений, характерных для активации системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции (табл. 2).

Таблица 2

## Показатели коагуляционного гемостаза

Показатель	Здоровые добровольцы (n=45)	Больные в целом (n=296)	Непрогрессирующее течение (n=218)	Прогрессирующее течение (n=78)
АЧТВ, сек	38,6±2,31	34,9±3,26 t <sub>1</sub> =7,33*	36,7±3,17 t <sub>1</sub> =3,81* t <sub>2</sub> =6,25*	33,4±2,96 t <sub>1</sub> =10,13* t <sub>2</sub> =3,68* t <sub>3</sub> =8,02*
ПВ, сек	13,6±1,46	13,4±1,38 t <sub>1</sub> =0,89	13,5±1,41 t <sub>1</sub> =0,43 t <sub>2</sub> =0,80	13,2±1,57 t <sub>1</sub> =1,39 t <sub>2</sub> =1,11 t <sub>3</sub> =1,56
МНО	0,98±0,163	0,99±0,141 t <sub>1</sub> =0,43	1,00±0,154 t <sub>1</sub> =0,67 t <sub>2</sub> =0,54	0,97±0,165 t <sub>1</sub> =0,37 t <sub>2</sub> =1,47 t <sub>3</sub> =1,40
ТВ, сек	15,3±1,34	14,2±1,97 t <sub>1</sub> =3,61*	14,8±2,15 t <sub>1</sub> =1,49 t <sub>2</sub> =3,28*	13,5±2,11 t <sub>1</sub> =5,14* t <sub>2</sub> =2,75* t <sub>3</sub> =4,61*
Фибриноген, г/л	2,8±0,67	4,2±1,84 t <sub>1</sub> =5,05*	3,8±1,78 t <sub>1</sub> =3,71* t <sub>2</sub> =2,46*	4,7±1,96 t <sub>1</sub> =6,28* t <sub>2</sub> =2,11* t <sub>3</sub> =3,73*
РФМК, мг%	3,6±2,44	8,6±5,34 t <sub>1</sub> =6,17*	7,4±4,61 t <sub>1</sub> =5,37* t <sub>2</sub> =2,66*	10,1±6,42 t <sub>1</sub> =6,51* t <sub>2</sub> =2,11* t <sub>3</sub> =3,97*
D-димер, мкг/мл	0,36±0,173	0,56±0,218 t <sub>1</sub> =5,87*	0,42±0,234 t <sub>1</sub> =1,62 t <sub>2</sub> =6,97*	0,69±0,242 t <sub>1</sub> =8,03* t <sub>2</sub> =4,57* t <sub>3</sub> =8,66*
Эуглобулиновый лизис, мин.	21,2±14,73	53,7±23,45 t <sub>1</sub> =9,02*	47,2±21,14 t <sub>1</sub> =7,86* t <sub>2</sub> =3,23*	60,2±22,62 t <sub>1</sub> =10,35* t <sub>2</sub> =2,19* t <sub>3</sub> =4,57*
Антитромбин III, %	101,5±17,12	84,9±15,34 t <sub>1</sub> =6,65*	99,8±14,43 t <sub>1</sub> =0,69 t <sub>2</sub> =11,15*	69,7±14,28 t <sub>1</sub> =11,04* t <sub>2</sub> =7,89* t <sub>3</sub> =15,85*
Протеин С, %	96,8±5,26	94,5±8,79 t <sub>1</sub> =1,71	97,5±8,11 t <sub>1</sub> =0,55 t <sub>2</sub> =3,95*	91,5±9,67 t <sub>1</sub> =3,39* t <sub>2</sub> =2,62* t <sub>3</sub> =5,32*
Плазминоген, %	112±16,18	86,5±14,26 t <sub>1</sub> =10,97*	95,3±16,31 t <sub>1</sub> =6,26* t <sub>2</sub> =6,50*	76,7±20,31 t <sub>1</sub> =9,97* t <sub>2</sub> =4,90* t <sub>3</sub> =8,08*

*Примечание:* t<sub>1</sub> – значения критерия Стьюдента при сравнении с здоровыми добровольцами, t<sub>2</sub> – значения критерия Стьюдента при сравнении с контрольной группой в целом, t<sub>3</sub> – значения критерия Стьюдента при сравнении непрогрессирующего и прогрессирующего течения; \*(p<0,05).

При исследовании коагуляционного гемостаза также выявлены изменения, характеризующие активацию системы с проявлением гиперкоагуляции и снижением антикоагулянтного и фибринолитического потенциала. Из представленных данных видно, что имеется статистически значимое укорочение АЧТВ, ТВ между исследуемыми группами. Выявлено увеличение концентрации фибриногена, РФМК, D-димера во всех группах больных по сравнению со здоровыми донорами. Снижение антикоагулянтного потенциала характеризовалось статистически значимым снижением активности антитромбина III и протеина С. Статистически значимое торможение эуглобулинового лизиса и уменьшение активности плазминогена, говорит о снижении фибринолитической активности.

Исследование маркеров дисфункции эндотелия позволило выявить следующие изменения у больных с прогрессирующим и непрогрессирующим течением (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели маркеров дисфункции эндотелия**

Показатель	Здоровые добровольцы (n=45)	Больные в целом (n=296)	Непрогрессирующее течение (n=218)	Прогрессирующее течение (n=78)
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,9±0,24	1,7±0,69 t <sub>1</sub> =7,69*	1,3±0,61 t <sub>1</sub> =4,32* t <sub>2</sub> =6,81*	2,1±0,73 t <sub>1</sub> =10,68* t <sub>2</sub> =4,49* t <sub>3</sub> =9,42*
Фактор Виллебранда, %	110,2±33,28	146,5±35,15 t <sub>1</sub> =6,49*	119,6±29,73 t <sub>1</sub> =1,89 t <sub>2</sub> =9,14*	173,4±34,49 t <sub>1</sub> =9,91* t <sub>2</sub> =6,03* t <sub>3</sub> =13,13*
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,7±5,16	14,3±8,61 t <sub>1</sub> =4,24*	10,5±6,23 t <sub>1</sub> =1,81 t <sub>2</sub> =5,53*	18,1±9,11 t <sub>1</sub> =6,35* t <sub>2</sub> =3,42* t <sub>3</sub> =8,11*
С-реактивный белок, мг/л	3,4±2,27	10,8±6,13 t <sub>1</sub> =8,01*	7,4±5,21 t <sub>1</sub> =5,04* t <sub>2</sub> =6,61*	14,3±8,27 t <sub>1</sub> =8,64* t <sub>2</sub> =4,14* t <sub>3</sub> =8,48*

*Примечание:* t<sub>1</sub> – значения критерия Стьюдента при сравнении с здоровыми добровольцами, t<sub>2</sub> – значения критерия Стьюдента при сравнении с контрольной группой в целом, t<sub>3</sub> – значения критерия Стьюдента при сравнении непрогрессирующего и прогрессирующего течения; \*(p<0,05).

Результаты исследования показали, что имеется статистически значимое увеличение уровня маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, фактор Виллебранда), а также концентрации гомоцистеина и С-реактивного белка во всех группах по сравнению со здоровыми добровольцами. Отмечены статистически значимые, более высокие показатели данных параметров в контрольной группе в целом и группе с прогрессирующим течением по сравнению с группой непрогрессирующего течения.

В настоящее время не вызывает сомнения взаимосвязь процессов развития атеросклероза и нарушения свертываемости крови. Гиперкоагуляция является не только следствием атеросклеротического процесса, но и активным участником его развития и прогрессирования. Современные представления, базирующиеся на клинических и лабораторных исследованиях, рассматривают тромбозы, а не стенозы, как главную причину инфарктов миокарда и инсультов, считая их главным фактором, ответственным за смертность при атеросклерозе [9].

Для данной патологии характерна активация свертывающей системы крови при часто бездействующей противосвертывающей системе. У 10-30% пациентов наблюдается гиперкоагуляционный синдром, граничащий с I стадией ДВС-синдрома. Наиболее выраженные изменения отмечены у больных с дистальным поражением сосудистого русла нижних конечностей [10].

Наше исследование состояния системы гемостаза у больных облитерирующим атеросклерозом артерий при бедренно-подколенно-берцовом поражении показало наличие у них изменений, характерных для хронического ДВС-синдрома. Статистически значимых различий по количеству тромбоцитов между группами обнаружить не удалось. В группе пациентов с прогрессирующим течением было выявлено усиление функциональной активности тромбоцитов по сравнению со здоровыми добровольцами, группой больных с атеросклерозом в целом и группой непрогрессирующего течения.

Подобные изменения выявлены и в коагуляционном звене гемостаза по показателям АЧТВ, ТВ. Средние значения ПВ, МНО, характеризующие вторую фазу коагуляции, не выходили за пределы нормальных колебаний. Достоверных различий в этой фазе свертывания крови между группами не выявлено. Наибольший интерес представляет отмеченное нами почти двукратное повышение концентрации фибриногена у пациентов с прогрессирующим течением. Также достоверно повышенной по сравнению со здоровыми добровольцами, группой больных с атеросклерозом в целом и группой непрогрессирующего течения была концентрация РФМК и D-димера, считающихся маркерами тромбинемии.



Таким образом, анализ исходного состояния системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом позволяет сделать вывод о наличии ее выраженных изменений: функциональная активация тромбоцитарно-сосудистого звена, развитие гиперкоагуляционного состояния, повышение концентрации фибриногена, РФМК, D-димера на фоне снижения фибринолитического и антикоагулянтного потенциалов. Причем наибольшая степень нарушений выявлена в группе с прогрессирующим течением.

Одним из надежных маркеров дисфункции эндотелия при различных сердечно-сосудистых заболеваниях является фактор Виллебранда [4]. Результаты нашего исследования показали, что имеется статистически значимое увеличение фактора Виллебранда во всех группах по сравнению со здоровыми добровольцами. Отмечено статистически значимое повышение данного показателя в группе с прогрессирующим течением по сравнению с группой непрогрессирующего течения.

Гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада, что и обуславливает большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний на фоне повышенной концентрации уровня гомоцистеина плазмы крови [5]. По данным нашего исследования, выявлено повышение уровня гомоцистеина во всех группах по сравнению со здоровыми добровольцами. Отмечено статистически значимое увеличение в контрольной группе в целом и группе с прогрессирующим течением по сравнению с группой непрогрессирующего течения.

Одним из показателей характеризующих эндотелиальную дисфункцию и степень тяжести атеросклеротического процесса является эндотелин-1, который расценивается как наиболее сильный из известных соединений, оказывающих вазоконстрикторное действие [11]. В нашем исследовании отмечено статистически значимое увеличение эндотелина-1 во всех группах по сравнению со здоровыми добровольцами. Отмечены статистически значимые, более высокие показатели данных параметров в контрольной группе в целом и группе с прогрессирующим течением по сравнению с группой непрогрессирующего течения.

Атеросклероз сопровождается системной воспалительной реакцией, наиболее информативным интегральным показателем которой является С-реактивный белок [12]. Результаты нашего исследования показали, что имеется статистически значимое увеличение С-реактивного белка во всех группах по сравнению со здоровыми добровольцами. Отмечены статистически значимые, более высокие показатели данных параметров в контрольной группе в целом и группе с прогрессирующим течением по сравнению с группой непрогрессирующего течения.

Таким образом, в патогенезе атеросклероза и его прогрессировании принимают активное участие многочисленные факторы, в том числе изменения системы гемостаза, дисфункция эндотелия. Исследование данных показателей позволяет выявить прогрессирующий характер течения заболевания, своевременно выполнить оперативное вмешательство, до развития осложнений, провести адекватную медикаментозную коррекцию изменений.

**Заключение.** Исследование системы гемостаза должно выполняться в обязательном порядке у всех больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с целью адекватной медикаментозной коррекции и предотвращения послеоперационных осложнений. Изучение показателей системы гемостаза и маркеров дисфункции эндотелия в динамике, с учетом клинических проявлений и инструментальных методов исследования, позволит создать прогностическую модель течения атеросклероза с целью оптимизации медикаментозного и хирургического лечения. Прогрессирующее течение облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей бедренно-подколенно-берцовой локализации характеризуется явлением гиперкоагуляции и явлением дисфункции эндотелия.

#### Литература

1. Баркаган, З.С. Эндотелиоз и воспалительная концепция атеротромбоза – критерии диагностики и проблемы терапии / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – №4. – С. 3-11.

2. Заболотских, И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: руководство для врачей / И.Б. Заболотских, С.В. Синьков, С.А. Шапошников. – М.: Практическая медицина, 2008. – 333 с.
3. Зубаиров, Д.М. Современные доказательства концепции непрерывного свертывания крови в организме / Д.М. Зубаиров // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – №1. – С. 17-21.
4. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Самара, 2000. – 116 с.
5. Мелкумян, А.Л. Факторы риска системы гемостаза при заболеваниях аорты, магистральных и периферических сосудов: Метод. пособие / А.Л. Мелкумян, К.М. Морозов, Н.Н. Самсонова, Е.Г.Тутов; ИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – М., 2001. – 36с.
6. Момот, А.П. Перспективные направления в диагностике и лечении критических нарушений гемостаза / А.П. Момот // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – №1. – С. 11-16.
7. Пушкарева, Т.А. Критерии оценки дисфункции эндотелия и пути ее коррекции (обзор литературы) / Т.А. Пушкарева, Л.Б. Корякина, А.А. Рунович, Т.Е. Курильская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 5. – С. 3-7.
8. Савельев, В.С. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, А.В. Каралкин. – М., 2010. – 216 с.
9. Смирнова, В.Ю. Значение лабораторных маркеров повреждения эндотелия при нестабильной стенокардии / В.Ю. Смирнова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – №8. – С. 9-10.
10. Титов, В.Н. С – реактивный белок – тест нарушения “чистоты” межклеточной среды организма при накоплении “биологического мусора” большой молекулярной массы / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 2. – С. 3-14.
11. Цибилов, Н.Н. Влияние гипергомоцистеинемии на систему гемостаза / Н.Н. Цибилов, Н.М. Цибилова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – №4. – С. 9-13.
12. Швальб, П.Г. Новые перспективы определения функционального состояния эндотелия при оперативном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т.14, №3. – С. 173-174.

## **STUDY OF HEMOSTASIS AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENT WITH ATHEROSCLEROSIS OBLITERANS OF THE FEMORAL-POPLITEAL-TIBIAL LOCALIZATION**

**A.V. Kazantsev**  
**E.A. Korymasov**

*Samara State Medical  
University*

*e-mail: dockazantsev@mail.ru*

A comprehensive study of hemostasis and markers of endothelial dysfunction in patients with obliterative atherosclerosis of lower extremities with lesions of femoral-popliteal-tibial segment was made. The progressive course of obliterating arteriosclerosis often associated with symptoms of hypercoagulability (increased platelet aggregation activity, shortening of the APTT, PT, TV, increased fibrinogen, SFMC, D-dimer), as well as with endothelial dysfunction (increase of endothelium-1, von Willebrand factor, and gemotsisteina C-reactive protein).

Key words: low limb atherosclerosis, system of a hemostasis, hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction.



УДК: 61: 340.661:616-001:77.044:656.1.08

## СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ПОВРЕЖДЕНИЙ, ПОЛУЧАЕМЫХ В САЛОНЕ АВТОМОБИЛЯ ЖИВЫМИ ЛИЦАМИ

**М.В. Маякова<sup>1</sup>**  
**А.А. Теньков<sup>1</sup>**  
**В.И. Кочкаров<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Курский  
государственный  
медицинский  
университет*

<sup>2</sup>*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: marina\_1631@mail.ru*

Изучен вид нелетальной травмы, характеризующей повреждения, полученные в салоне автомобиля при различных видах дорожно-транспортных происшествий (ДТП) (столкновений и опрокидываний). Зафиксирован перечень признаков-повреждений, а также их сочетаний, возникающих у пострадавших (водителей и пассажиров на переднем сидении). Рассчитаны диагностические коэффициенты, характеризующие особенности образующихся у пострадавших повреждений в зависимости от механизма ДТП.

Ключевые слова: нелетальная травма, салон автомобиля, столкновение, опрокидывание, живые лица.

**Введение.** За последнее десятилетие рост автотранспорта и интенсивности движения на дорогах страны значительно усложнил задачу обеспечения безопасности дорожного движения.

Актуальность рассматриваемой в настоящей статье проблемы можно подтвердить приведенной ниже статистикой. В 2006 году произошло 229 140 дорожно-транспортных происшествий (далее – ДТП), что на 2,6% больше, чем в 2005 году. За 2007 год в Российской Федерации зафиксировано 233 809 ДТП, что на 2,04% больше, чем в 2006 году. При этом в 2007 году в результате ДТП погибло 33 308 человек (на 1,8% больше чем в 2006 году) и 292 206 получили ранения (на 2,48% больше чем в 2006 году). Таким образом, количество дорожно-транспортных преступлений постоянно растет. При этом более 80% происшествий происходит по вине водителей[1].

Диагностика местонахождения пострадавших в салоне автомашины при ДТП основывается, наряду с другими факторами, на анализе обнаруженных признаков – повреждений. Следует отметить, что повреждения, которые возникают в указанных ситуациях, по своей диагностической значимости не равноценны.

Отмечено, что повреждения, возникающие у пострадавших в салоне автомашины, различаются и по своему механизму образования [11, 12, 14].

Практика расследований ДТП показывает, что при определении механизма возникновения повреждений у пострадавших внутри автомобиля и связанного с ним вопроса об установлении место нахождения последних в салоне, нередко не достаточно изучения только повреждений тела, одежды и обуви. Для решения указанных вопросов требуется комплексный подход с использованием данных осмотра места происшествия, результатов автотехнической экспертизы, векторного анализа, иных математических расчетов [2, 4, 6, 7, 8, 9, 13].

Этапы комплексного исследования при ДТП следующие:

- 1) определение наличия, локализации и характера повреждений у каждого пострадавшего;
- 2) дифференцирование выявленных повреждений на прямые (от контакта с частями салона автомашины) и не прямые (от сотрясения гиперэкстезии и др.);
- 3) выявление с помощью автотехнического эксперта и работников ГИБДД, повреждений механизмов управления и интерьера салона автомашины;
- 4) составление схем топографии повреждений на теле, одежде и в салоне автомашины;
- 5) сравнительный анализ топографических и морфологических (в том числе трассологических) особенностей повреждений на теле и одежде, в салоне автомашины;

б) оценка прямых повреждений на теле и одежде и повреждений салона автомашины в зависимости от возможной позы водителя в момент ДТП;

7) составление основной задачи (задач) для специалистов в области механики, физики, математики [1, 10].

Решение вопроса о местонахождении лиц в салоне автомобиля при ДТП в основном используются морфологические признаки (авторы). В зависимости от значимости этих признаков, они делятся на видоспецифические и характерные. Однако, как показывает судебно-следственная экспертная практика, число таких признаков весьма ограничено и встречаются они далеко не всегда. Данное обстоятельство вызвало необходимость поиска других неморфологических критериев для решения рассматриваемого вопроса. В этой связи начали использоваться и получили дальнейшее развитие математические методы диагностики, в частности, использование теории вероятности. Применение вышеуказанного математического аппарата привело к расчетам диагностических коэффициентов (ДК), отражающих соотношение условной вероятности сути частоты встречаемости признака-повреждения в сравниваемой группе: водитель – пассажир переднего сидения (ППС), водитель – пассажир заднего сидения (ПЗС).

При, несомненно, положительном значении используемых ДК, данный метод имеет определенные недостатки, что ограничивает его возможности. Суть метода сводится к суммированию ДК, отражающих наличие конкретных повреждений с целью достижения определенного уровня – значения. В частности, для того чтобы вывод был сделан с вероятностью 0,05, суммируемое число ДК должно быть по абсолютной величине не менее 13. При не достижении данного порога вывод становится неопределенным. Однако на практике, особенно при экспертизе живых лиц, пострадавших в салоне, общее число повреждений у них может быть незначительным. Исходя из этого, сумма коэффициентов практически никогда не достигает порогового значения.

Таким образом, **целью** настоящего исследования явилось определение возможности выявления признаков, по которым можно предположить с определенной степенью достоверности во сколько раз вероятность события отличается между собой.

**Материалы исследования.** Объектами настоящего исследования служили 1968 актов (Заключений экспертов) по поводу не летальных автомобильной и мотоциклетной травм. В автомобильной травме рассматривались эпизоды с пострадавшими в салоне автомашины, а мотоциклетной – случаи, возникновения повреждений у лиц, ехавших на мотоциклах. В обеих группах наблюдений лицами, получившими повреждения, были как водители вышеуказанных транспортных средств (легковых автомобилей, мотоциклов), так и их пассажиры. Следует отметить, что в данном случае использовался метод сплошной выборки – брались все наблюдения не летальной травмы в салоне автомашины и на мотоцикле. Общее количество таких наблюдений составило 2021. Однако в дальнейшем, в связи с несоответствием актов (заключений) требованиями, которые будут изложены ниже, часть из этих документов из массива наблюдений была исключена. Осталось число наблюдений, указанное выше. Сплошная нумерация изученных актов (заключений) при этом была сохранена, поэтому в числе наблюдений сохранились и случаи, имеющие порядковый номер более 1968. К исследуемой судебно-медицинской документации предъявлялись требования по содержанию следующих сведений:

1. Характеристика транспортного средства, участвовавшего в ДТП – марка автомашины или мотоцикла.

2. Наличие подробной информации о ДТП:

а) вид – столкновение или опрокидывание. При столкновении с подвижными транспортными средствами изучались только случаи, когда удары были либо лобовыми, либо под острым углом к вектору траектории автомашины, в которой находились пострадавшие. Эпизоды соударения с транспортными средствами, движущимися в попутном направлении, исключались;

б) подвижность преграды и её характеристика – подвижная, не подвижная; подвижная – встречный транспорт, неподвижное препятствие – например, куча гра-  
вия.



3. Хронологическая характеристика ДТП: число, день недели, месяц и год совершения.

4. Наличие или отсутствие ремней безопасности у лиц, находившихся в салоне автомашины и шлемов – ехавших на мотоцикле.

5. Местонахождение лиц в салоне автомашины и на мотоцикле как до, так и после ДТП. Устанавливался комплекс информационных данных: показаниями лиц – участников ДТП и свидетелей; выводами судебно-медицинских, криминалистических и автотехнических экспертиз; результатами осмотра мест происшествий; материалами судебных заседаний и др.

6. Оказание медицинской помощи и её объём. Использовались выписки из карт стационарных больных или амбулаторных карт. В связи с трансформацией повреждений, а также по сравнению с исходными характеристиками в зависимости от их давности, в исследуемый массив наблюдений не включались случаи нахождения пострадавших в стационарах свыше 7 дней.

7. Детальная характеристика повреждений, выявленных у пострадавших: вид каждого повреждения и его свойства (форма, размеры, локализация, количество, взаиморасположение по отношению к другим повреждениям).

8. Вред здоровью, причиненный пострадавшим.

При ДТП с лицами, получившими повреждения в салоне автомашины, в перечень наблюдений не включались эпизоды, когда водитель или пассажиры выбрасывались из машины и были обнаружены вне транспортного средства. Это исключало необходимость дифференцировки, какие повреждения возникли в салоне автомашины, а какие вне его. В перечень наблюдений не входили случаи повторной травматизации пострадавших, не связанной с первичным ДТП. Например, эпизоды переезда через тело упавшего на покрытие пострадавшего мотоциклиста колесами транспортного средства.

#### **Методы исследования.**

1. Морфологический метод. При описании и анализе обнаруженных у каждого пострадавшего повреждений устанавливался их вид, морфологические особенности (форма, размеры), точная локализация и количество.

2. Статистический метод. Составлялись таблицы, в которых в цифровом выражении отражена следующая информация:

2.1. О видах, транспортных средствах, участниках ДТП и времени совершения последних (день недели, календарный месяц);

2.2. Количество пострадавших с учетом их гендерной принадлежности, механизмов ДТП, исходного местонахождения указанных лиц в салоне автомашины или на мотоцикле;

2.3. Сведения о числе пострадавших, которым был причинен вред здоровью по ранжированию в соответствии с новыми «Правилами определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» в редакции от 24.04.2008 года.

2.4. Подробная характеристика всех повреждений, выявленных у пострадавших с учетом их морфологических свойств и регионарной принадлежности (локализации) в их цифровом выражении.

С помощью специальной таблицы определялось значение такого параметра как «Метрическо-Количественная Характеристика» (МКХ), впервые предложенного Н.В. Заниным (2008). Этот показатель рассчитывался для всех повреждений мягких тканей (ссадин, кровоподтеков, ран) с учетом их локализации по областям и частям тела. В вышеуказанной таблице по горизонтали в соответствующих ячейках располагались метрические показатели повреждений по численным грациям в квадратных сантиметрах (для ссадин и кровоподтеков) и длине (для ран). Например: 0,1 – 1 см/кв; 1,1 – 10 см/кв; 10,1 – 20 см/кв и т.д. По вертикали в ячейках располагались значения числа повреждений: 1, 2, 3, 4, 5 и т.д. Произведение качественной характеристики в её цифровом выражении на число повреждений дает представление об общем объеме этого повреждения, когда суммируются все МКХ конкретного вида повреждения на определенной части или области тела. Это показатель в данном случае косвенно отра-



жает как особенности травматизации при определенном её механизме, так и тяжесть самой травмы. Образец таблицы по определению МКХ дан в приложении.

3. Вероятностный метод, т.е. основанный на применении теории вероятности. Метод предполагал два этапа математической обработки полученных результатов:

3.1. Расчет условной вероятности (частоты встречаемости) каждого из обнаруженных у пострадавших повреждений с учетом их морфологических свойств и МКХ.

3.2. Расчет диагностических коэффициентов (диагностических баллов) повреждений в дифференцируемых группах событий.

Например, для установления вероятности события в следующих двух сравниваемых ситуациях:

1. Нахождение пострадавшего гражданина Н. за рулем легкового автомобиля при механизме ДТП в виде столкновения с преградой.

2. Нахождение пострадавшего гражданина Н. на месте пассажира переднего сидения при указанном механизме ДТП.

Диагностический коэффициент (ДК) представляет собой десятичный логарифм отношений вероятностей сравниваемых показателей, умноженный на 10. Необходимо отметить, что расчет ДК возможен только в том случае, если число наблюдений в любой из сравниваемых групп не равно нулю. Если в таблицах с рассчитанными ДК имеются пустые клетки, это означает, что определить величину ДК не представилось возможным по вышеуказанной причине: в каком-то из двух сравниваемых параметров не было ни одного повреждения с требуемыми характеристиками. (Подробно методика расчета ДК изложена в монографии Гублера Е.В. «Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов», Л., 1978, 294 стр.)

4. Комбинаторный метод – использование положений комбинаторного анализа (комбинаторной математики). (Сведения о комбинаторном анализе и его практическом применении изложены в монографии Ежова И.И, Скорохода А.В., Ядренко М.И. «Элементы комбинаторики», М., 1977, 80 стр.). В данной работе использовалась такая комбинаторная характеристика как сочетания. Рассматривалась частота встречаемости следующих двойных сочетаний:

4.1. Сочетания наличия повреждений только на каких-либо двух областях или частях тела, например, на голове и правой руке. В данных случаях не имели значения характер и число повреждений на каждой из двух областей или частей тела, а учитывалось только их наличие, т.е. факт травматизации. Кроме этого, для данного варианта комбинаторного исследования, непременным условием было отсутствие повреждений на других (не сравниваемых) частях тела. Таким образом, изучались наблюдения, в которых повреждения были обнаружены только на двух частях (областях) тела.

4.2. Сочетания между собой наличия повреждений на нескольких частях тела – более двух. Например, у одного пострадавшего были следующие двойные сочетания присутствия повреждений: голова – правая рука, голова – левая рука, правая рука – левая рука. При этом число повреждений на каждой части (области) тела и их характер также не учитывалось. Как показал анализ расположения повреждений у всех пострадавших, число двойных сочетаний у многих из них было значительно больше.

4.3. Сочетания между собой определенного количества двух видов повреждений (например, ссадин и кровоподтеков) на одной части или области тела. Например, определение числа наблюдений, когда на голове 5 ссадин сочетаются с 3 кровоподтеками или 2 кровоподтека сочетаются с 4 ссадинами. В дальнейшем, по числу ДК, характеризующих условные вероятности двойных сочетаний (двух видов: 4.1 и 4.2) в сравниваемых группах, оценивалась вероятность диагностируемого события.

5. Методы компьютерных технологий. В частности, для создания таблиц с исходными параметрами и математической обработки данных использовалась программа Excel, входящая в состав Microsoft Office 2007.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Нами рассмотрены случаи травматизации пострадавших внутри салона автомобиля, т.е. выбраны только те случаи, где участниками ДТП были только водители и только пассажиры переднего сидения (ППС), при четком определении механизма травмы – лобовое столкновение с



движущейся преградой. Учитывались только место пострадавшего в салоне автомобиля и наличие повреждений по изучаемым областям тела. Всего было проанализировано 832 наблюдения, в которых на месте водителя оказались 439, а на месте пассажира переднего сидения 393 человека. Можно отметить, что в подавляющем большинстве случаев за рулем транспортного средства находились мужчины (436 человек), лишь в 3-х эпизодах это были женщины. На месте пассажира находились лица обоего пола практически в равном количестве (182 и 211 человек соответственно). Было изучено местонахождение пострадавших в салоне автомобиля в зависимости от возраста с учетом их пола. Эти данные приведены в табл. 1. Из этой таблицы видно, что наибольшей травматизации как среди водителей, так и среди ППС подвергаются лица в возрасте от 21 до 40 лет. Далее с увеличением возраста пострадавших уменьшается травматизация как водителей, так и пассажиров переднего сидения.

Таблица 1

**Местонахождение пострадавших в салоне автомобиля  
в зависимости от возраста с учетом их пола**

Возраст пострадавшего	Вероятность травматизации водителя	Вероятность травматизации ППС	Соотношение вероятностей
До 20	0,03	0,14	0,21
21-30	0,33	0,31	1,06
31-40	0,33	0,26	1,27
41-50	0,18	0,15	1,2
51-60	0,08	0,08	1
61-70	0,03	0,03	1
71-80	0,01	0	-
81-90	0	0	-
Не указ	0,01	0,03	0,33
Всего:	1	1	1

Была изучена частота травматизации водителями и пассажирами различных частей тела независимо от их гендерной принадлежности. Эти сведения представлены на рис. 1

Из диаграммы наглядно видно, что на голове чаще всего возникают повреждения у ППС (62%), тогда как у водителей этот показатель составляет 48% случаев. Нижние конечности чаще всего повреждаются у водителей (41%) случаев, верхние конечности травмируются примерно одинаково как у водителей, так и у пассажиров переднего сидения. Примечателен тот факт, что травма груди у водителей наблюдается почти в 2 раза чаще, чем у ППС. Остальные части тела повреждены или незначительно, или совсем не пострадали.

Так как голова у участников ДТП травмировалась чаще, чем остальные части тела, была проанализирована частота встречаемости ее повреждений по областям – лицу и не лицевой части. Из 439 водителей голова была травмирована у 326 (74%) человек, из 393 ППС – у 351 (89%) человек. Нелицевая часть головы травмирована у 29% водителей и 32% у ППС, лицевая – у 47% водителей и 56% ППС. Следовательно, водители повреждения головы получали реже чем ППС [5].

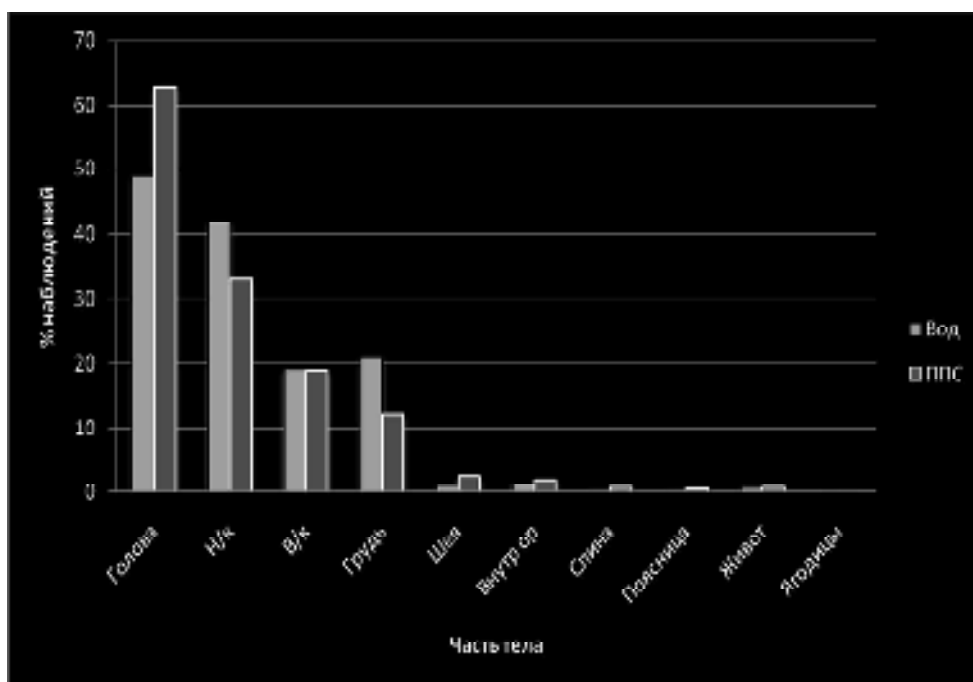


Рис. 1. Частота травматизации частей тела участников ДТП

Была предпринята попытка найти различия между количеством повреждений, получаемых участниками ДТП, и количеством эпизодов (в %), когда эти повреждения были получены, для представителей обеих групп наблюдений. На основании полученных данных построена диаграмма, представленная на рис. 2.

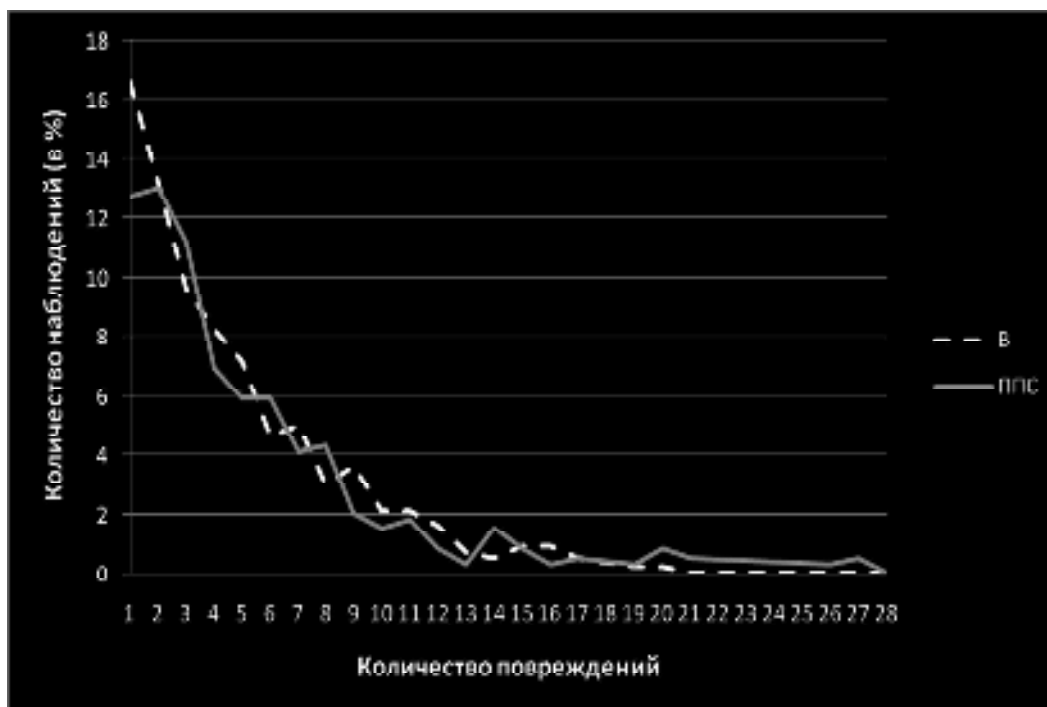


Рис. 2. Зависимость между количеством повреждений и количеством наблюдений, %

Из диаграммы наглядно видно, что наиболее часто при травме внутри кабины как водитель, так и ППС получают до 3-х повреждений (от 16 до 10 процентов случаев), при этом одно повреждение несколько характернее для водителя. Далее, от 4-х повре-



ждений до 13 частота их встречаемости резко падает, а 13 и более бывают в единичных случаях. Таким образом, по количеству повреждений, получаемых участниками ДТП при лобовом столкновении, определить местонахождение пострадавших в салоне транспортного средства не представляется возможным [5].

Полная характеристика всех причиненных повреждений с указанием их суммарного количества по областям тела пострадавших представлена в табл. 2. Эта таблица дает не только общую картину повреждений, но также и среднее количество повреждений (СЧП) на один эпизод травмы. Это позволяет сравнить травматизацию водителей и пассажиров. Хотя среднее количество повреждений у водителей и ППС почти одинаково (4,8 – водители, 4,88 – ППС), но соотношение вероятностей причинения повреждений (графа В/ППС) на некоторых частях тела показывает значительную разницу между исследуемыми группами. Так, на груди у водителей повреждений в 1,75 раз больше, чем у ППС, а на спине, наоборот, меньше в 4 раза (0,25).

Таблица 2

### Суммарное количество повреждений на различных частях тела участников ДТП

Объекты исследования	Место пострадавшего на ТС		
	Водитель (439)	ППС (393)	Всего (832)
	Количество повреждений		
голова	698	882	1580
нижние конечности	604	448	1052
верхние конечности	296	286	582
грудь	453	232	685
спина	6	14	20
шея	11	34	45
ягодицы	1	1	2
поясница	9	5	14
живот	14	1	15
внутренние органы	18	17	35
Итого	2110	1920	4030
	Среднее число повреждений		В/ППС
голова	1,59	2,24	0,71
нижние конечности	1,38	1,14	1,21
верхние конечности	0,67	0,73	0,92
грудь	1,03	0,59	1,75
спина	0,01	0,04	0,25
шея	0,03	0,09	0,33
ягодицы	0	0	0
поясница	0,02	0,01	2
живот	0,03	0	0
внутренние органы	0,04	0,04	1
Итого	4,8	4,88	0,98

Были проанализированы все виды повреждений, возникшие при ДТП у водителей и пассажиров переднего сидения, с той разницей, в данном исследовании указывается не количество повреждений, а количество наблюдений, в которых эти повреждения возникли. В результате анализа этих данных было отмечено, что наиболее частым повреждением у пострадавших являются переломы груди (71% наблюдений у ППС и 39% — у водителей). Следующим, по частоте встречаемости, повреждением являются ссадины на лице (62 и 52% соответственно). Затем переломы нижних конечностей (по 10 и 20%), раны на нижних конечностях (10 и 20% случаев), ссадины на голове (9 и 15% случаев).

Таким образом, повреждения груди более характерны для пассажиров переднего сидения, так же как и ссадины на лице, ссадины на нижних конечностях, раны на голове, а для водителя более характерны ссадины на нижних конечностях.

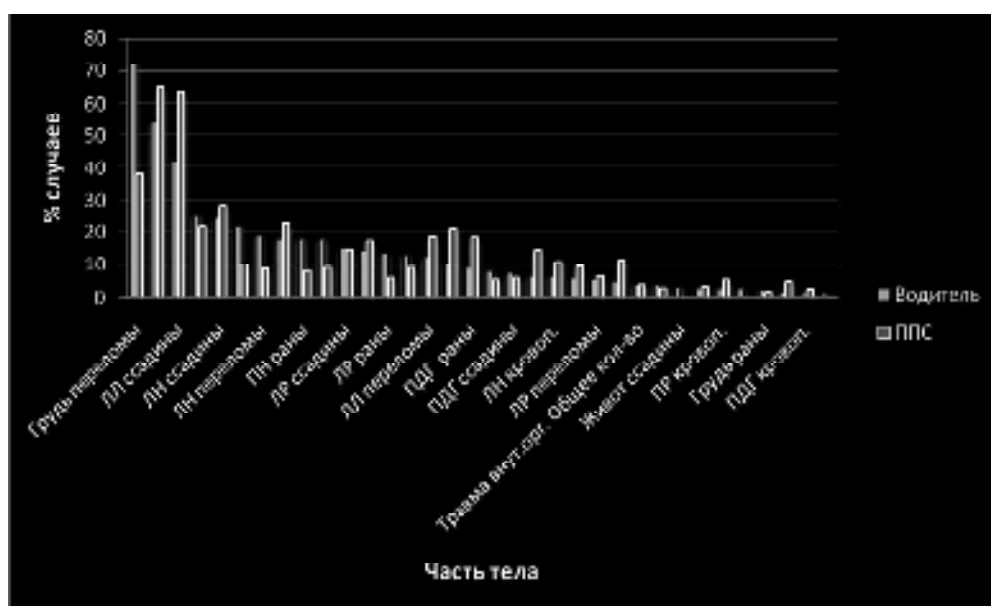


Рис. 3. Частота травматизации частей тела участников ДТП

Из всего вышесказанного можно сделать следующие **выводы**:

1. По количеству повреждений на определённой области тела пострадавшего сделать достаточно обоснованное предположение о местонахождении участника ДТП в салоне транспортного средства не представляется возможным (рис. 1).
  2. По количеству повреждений получаемых участниками ДТП в салоне транспортного средства тоже не является характерным для кого-либо из пострадавших (рис. 2).
  3. Выявлены области тела у водителей и пассажиров переднего сидения, повреждения которых имеют значительную разницу (грудь и поясница) – рис. 3.
- Вышеуказанный методический подход и математическое обоснование полученных данных позволяет высказать вероятностное суждение о местонахождении пострадавших в салоне автомобиля при ограниченном (малом) количестве повреждений у пострадавших [5].

### Литература

1. Иванов, В.К. Значение судебно-медицинских исследований при определении механизма возникновения повреждений у пострадавших внутри автомобиля / В.К. Иванов, Тишин В.С. // Материалы первого всероссийского съезда судебных медиков. – М., 1981. – С. 84-85.
2. Илларионов, В.А. Экспертиза дорожно-транспортных происшествий / В.А. Илларионов. – Москва: Мади, 1982. – 244 с.
3. Корягин, М.В. Расследование дорожно-транспортных преступлений / М.В. Корягин // Журнал – клуб «Знать». – 2008. – С. 1-2.
4. Кузнецова, Т.Г. К методике определения механизма несмертельной автомобильной травмы / Т.Г. Кузнецова // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы автомобильной травмы. – Пермь, 1977. – С. 37-39.
5. Маякова, М.В. Судебно-медицинская оценка травматических повреждений участников ДТП (водителей и пассажиров переднего сидения), возникающих в салоне автомобиля при лобовом столкновении с движущейся преградой / М.В. Маякова, А.А. Теньков // Актуальные вопросы судебно-медицинской науки и практики. – Киров, 2010. – С. 245.
6. Месякаускас, В.К. Комплексная судебно-медицинская, транспортно-трассологическая и авто-техническая экспертиза при установлении лица, управляющего транспортным средством / В.К. Месякаускас // Судебная травматология и новые экспертные методы. – Каунас, 1981. – С. 103-104.
7. Назаров, Г.Н. О значении некоторых следов-повреждений для судебно-медицинской экспертизы автомобильной травмы / Г.Н. Назаров // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы автомобильной травмы. – Пермь, 1977. – С. 23-26.



8. Науменко, В.Г. Общие принципы реконструкции позы водителя при катастрофе транспортного средства / В.Г. Науменко, В.С. Тишин, А.И. Исаев // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы автомобильной травмы. – Пермь, 1977. – С. 71-73.

9. Сидоров, Ю.С. Комплексное исследование механизма повреждений у водителей и пассажиров легковых автомобилей при дорожно-транспортных происшествиях / Ю.С. Сидоров // Судебно-медицинские аспекты моделирования биомеханики повреждений. – Сборник научных трудов. – под ред. проф. А.П. Громова. – М., 1978. – С. 106-113.

10. Сидоров, Ю.С. Механизм повреждений водителей и пассажиров легковых автомобилей при ДТП / Ю.С. Сидоров // Первый всесоюзный съезд судебных медиков (тезисы докладов). – Киев, 1976. – С. 205-206.

11. Сидоров, Ю.С. Последовательность возникновения повреждений водителей и пассажиров легковых автомобилей при ДТП. Проблемы диагностики давности, прижизненности и последовательности механических повреждений / Ю.С. Сидоров // Тезисы докладов к XV пленуму правления Всесоюзного научного общества судебных медиков. – Барнаул, 1978. – С. 49-50.

12. Сидоров, Ю.С. К вопросу о механизме возникновения повреждений водителей при столкновении автомобилей / Ю.С. Сидоров, И.К. Коршаков // Актуальные проблемы судебной медицины (Сборник научных работ). – Москва, 1972. – С. 25-27.

13. Табакман, М.Б. Применение физико-технических методов в судебно-медицинской экспертизе повреждений, причинённых автотранспортом / М.Б. Табакман, Г.И. Заславский // Актуальные – вопросы судебно-медицинской экспертизы автомобильной травмы. – Пермь, 1977. – С. 19-21.

14. Томилин, В.В. Руководство по судебной медицине / В.В. Томилин, Г.А. Пашинян. – М.: Медицина, 2001. – С. 576.

## **MEDICOLEGAL ESTIMATION OF THE DAMAGES RECEIVED IN SALON OF THE CAR AT LIVE PERSONS**

**M.V. Mayakova<sup>1</sup>**

**A.A. Tenkov<sup>1</sup>**

**V.I. Kochkarov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Kursk  
State Medical  
University*

<sup>2</sup>*Belgorod  
State University*

*e-mail: marina\_1631@mail.ru*

The kind of nonlethal trauma characterising damages, received in car salon is studied at various kinds of road and transport incidents (road accident) (collisions and overturning). The list of signs-damages, and also their combinations arising at victims (drivers and passengers of forward sitting) is fixed. It is calculated the diagnostic factors characterising features formed at suffered damages depending on the mechanism of road accident.

Key words: nonlethal trauma, car salon, collision, overturning, alive persons.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МНЕНИЯ ВРАЧЕЙ-ПСИХИАТРОВ О СОБСТВЕННОМ ИМИДЖЕ

**У.С.Москвитина**

**В.А. Руженков**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: X\_tema@bk.ru*

Социологическим методом (анонимное анкетирование) опрошено 80 врачей-психиатров стационарных отделений и внебольничной лечебной сети Белгородской и Курской областей на предмет их представлений об имидже врача-психиатра. Описываются особенности личного имиджа врача-психиатра, а также имидж лечебного учреждения и медицинской психиатрической помощи.

Ключевые слова: рейтинг врача-психиатра, отношение к психиатрии, доверие к психиатрам, психические расстройства, архаичные взгляды на психиатрию.

Имидж – (от английского image – буквально образ) целенаправленно сформированный образ (какого-либо лица, явления, предмета), выделяющий определенные ценностные характеристики, призванный оказать психологическое воздействие на кого-либо в целях популяризации, рекламы [11]. Имидж можно назвать инструментом общения с массовым сознанием [10]. Рассмотрение профессионального стиля врача, формирующего представление о нем в общественном сознании, в основном, происходило в рамках медицинской деонтологии или делового общения [7]. Именно медицинская деонтология занимается формированием и воспитанием морально-этических, эстетических и профессиональных качеств медицинского персонала [4]. Что касается врачей-психиатров [15], установлено, что имеющие более высокий медицинский стаж пользуются уважением у пациентов, но они так же отмечают более высокий уровень усталости от профессии и снижение стремления к самосовершенствованию. Молодые же психиатры отмечают низкий уровень доверия и уважения к ним, но при этом они полны энтузиазма и оптимизма. С повышением уровня стажа увеличивается усталость (27%), наступает ухудшение памяти (10%), неблагоприятно затрагивающие способность работы, ставя вопросы компетентности [16].

Некоторые исследователи говорят о «феминизации психиатрии». Так за период с 1974 по 1999 год увеличился процент женщин выбирающих специальность психиатра с 37% до 67% [14]. Хотя женщины испытывают большее эмоциональное напряжение в связи с работой [12], они обладают рядом качеств [13], которые делают их хорошими психиатрами: высокий уровень эмпатичности, эмоциональность и чувствительность. Женщины выбирают эту специальность, потому что она лучше для семейной жизни так, как подразумевает иногда возможность частичной занятости [18]. Наряду с этим, в области психиатрии существует ряд проблем связанных с профессиональным выгоранием и снижением уровня удовлетворенности от своей работы [17].

Несмотря на широкую представленность в литературе имиджа различных специалистов: руководителя государственной службы [1], политика [8], педагога [5], преподавателя вуза [9], воспитателя дошкольного учреждения [2], менеджера [3], студента вуза [6] и др., работ, посвященных имиджу врача-психиатра в доступной нам литературе мы не обнаружили. В связи с этим, целью исследования было изучение представлений о собственном имидже врачей-психиатров для разработки рекомендаций по его совершенствованию и предупреждению синдрома эмоционального выгорания.

**Материал и методы исследования.** Основным методом исследования был социологический (анонимное анкетирование). В исследовании приняли участие 80 врачей психиатров (50 врачей-психиатров из Белгородской области и 30 врачей-психиатров, работающих в стационарном отделении Курской областной клинической психоневрологической больницы).

Анкета включала следующие разделы: социально-демографическая информация; представление о личном имидже врача-психиатра; представление о товарном



имидже терапевтических услуг, предоставляемых врачом психиатром; представление о корпоративном имидже специальности психиатрия. Всего анализировалось 38 параметров.

**Результаты исследования и обсуждение.** Большинство – 40,0% респондентов на момент исследования имели высшую врачебную категорию, 25,0% – не имели врачебной категории, 27,5% – имели вторую категорию и 7,5% – первую. Значительная часть респондентов (75%) работала в стационаре, 25% составили участковые врачи-психиатры.

**Личный имидж врача-психиатра.** Большинство – 84,4% исследуемых, предпочитают вести прием в белом халате, 13,9% в повседневной одежде, 1,3% в медицинской пижаме. Также большинство респондентов (78,8%) полагают, что врач-психиатр не должен одеждой и манерами отличаться от врачей других специальностей, а 21,3% придерживаются противоположной точки зрения.

Две трети исследуемых считают, что врач-психиатр должен жить в частном доме 66,3% или иметь и частный дом и квартиру 20,0% и лишь 13,8% хотели бы иметь хотя бы собственную квартиру.

Большинство опрошенных врачей-психиатров (72,4%), хотели бы иметь автомобиль иностранного производства, 21,3% – отечественный автомобиль, а 6,3% – полагают, что им не нужна машина.

Подавляющее большинство исследуемых (97,5%) считает, что у врача-психиатра должно быть хобби и он должен вести здоровый образ жизни, лишь 2,5% придерживаются противоположной точки зрения.

Большинство (78,8%) респондентов полагают, что голос врача-психиатра должен быть располагающим к общению, 13,8% – низким и спокойным и 7,5% – в зависимости от ситуации голос врача должен варьировать.

Что касается стиля общения, то поддерживающий выбирают 76,3%, рефлексивный – 12,4% и 11,3% – в зависимости от ситуации.

Большинство (91,2%) респондентов полагают, что осанка врача-психиатра должна быть ровной, а походка уверенная, свободная, спокойная, а для 8,8% – это не важно.

С точки зрения профессионалов, помимо знаний в медицинской сфере, врач-психиатр должен обладать психотерапевтическими и психологическими навыками (22,3% и 20,6% соответственно). Около 19,4% респондентов полагают, что врачу-психиатру так же необходимы знание наркологии, 15,7% – юриспруденции, 15,1% – геронтологии, 4,9% – антропологии; только 2% респондентов считает, что психиатру достаточно владеть только медицинскими знаниями.

Значительное количество респондентов (70,9%) убеждены, что врачу психиатру необходимо знание иностранных языков, и только 21,9% – придерживаются противоположной точки зрения. При этом 66,2% полагает, что у врача-психиатра нет необходимости в получении научного звания, ученой степени, хотя около трети опрошенных 33,8% наоборот считает это необходимым фактором.

При изучении мнения врачей-психиатров о товарном имидже терапевтических услуг, предоставляемых ими, выявлено следующее.

Подавляющее большинство исследуемых (93,8%) полагает, что они оказывают медицинскую помощь и лишь 6,2% считает, что врачи-психиатры оказывают медицинские услуги. Более трети психиатров (34,2%) считают, что общество относится к специалистам этого профиля с недоверием, а 32,9% – откровенно с настороженностью и страхом и только 28% – с уважением; для 4,9% опрошенных – не имеет значения как общество относится к их деятельности.

Что касается эффективности работы врача-психиатра с точки зрения общества, то в 52,5% она считается эффективной, в 40,0% – неэффективной, а 7,5% респондентов затруднились ответить на этот вопрос. Наиболее востребован (73,4%) населением врач-психиатр, ведущий прием в государственном учебном учреждении, и только 24,1% – в частной клинике; 2,5% затруднились ответить на данный вопрос.



При изучении мнения врачей-психиатров о корпоративном имидже психиатрии как специальности, выявлено следующее. Большинство врачей-психиатров (68,8%) считают, что они не должны отличаться от врачей других специальностей, а 31,2% опрошенных полагают, что от врачей других специальностей, врач-психиатр должен отличаться умением выслушать, хранить конфиденциальную информацию, обладать выдержкой и терпением, а так же контролировать контакт в зависимости от состояния пациента.

С точки зрения большинства (86,2%) врачей-психиатров, пациенты обращаются к специалистам, которые имеют хорошие отзывы; около 7,5% считают, что к тем, кто имеет престижное образование и ученое звание, 3,8% – имеют руководящую должность и 2,5% – респектабельно выглядят.

Более половины опрошенных (57,0%) считают психиатра врачом, специалистом в области одной из отраслей медицины; в то же время 24,3% считают, что врач-психиатр, прежде всего психолог, 13,1% – философ, 3,7% – ремесленник, 1,9% – специалист, сочетающий в себе качества многих медицинских и психологических специальностей.

На вопрос о том, какой врач-психиатр наиболее востребован у пациентов, респонденты отвечали следующим образом: 28,8% – «квалифицированный и грамотный специалист»; 13,8% – «внимательный, чуткий, добрый»; 12,5% – «имеющий положительные отзывы от пациентов»; 11,3% – «спокойный, уверенный»; 2,6% – «справедливый»; 2,5% – «принимающий в частной клинике» в противоположность этого мнения так же 2,5% – «работник стационара»; 2,5% – «любящий свою профессию»; 2,2% – «обеспеченный». Только 21,3% – затруднились дать какие-либо определенные характеристики.

Более трети респондентов (35,0%) затрудняются ответить, в чем заключается личностное своеобразие врача-психиатра, хотя 26,3% считают, что врач-психиатр обладает «эмоциональной устойчивостью, терпением и доброжелательностью»; 7,6% – «философским мышлением»; 6,4% – «гармоничной, эрудированной и развитой личностью»; 6,3% – «склонностью оценивать всех людей сквозь призму своей профессии»; 5,0% – «любить свою работу» и 5% быть «независимым во взглядах на жизнь и медицину»; 2,5% – «не иметь личных проблем» и обладать «повышенной интуитивностью – 2,5%. Лишь 3,4% врачей-психиатров считают, что они не обладают каким-либо личностным своеобразием.

Более половины – 63,8% врачей-психиатров считают, что их специальность «не обязательно» оказывает негативное воздействие на их психику, 23,8% – подтверждают присутствие негативного влияния и 12,5% – уверены в том, что работа в области психиатрии не является вредной для ментального здоровья.

Что касается профессиональной деформации личности врача-психиатра, то 61% респондентов уверены в ее наличии и считают, что она возникает 3-20 лет работы; 32,2% считают, что такого явления не существует («не возникает никогда») и 7,5% – затруднились ответить на этот вопрос. Содержанием профессиональной деформации с точки зрения врачей-психиатров является: 18,8% – «эмоциональное выгорание, безразличие, цинизм»; 11,3% – «профессиональный взгляд на людей, которые попадают в поле зрения психиатра, пресыщение общением»; 5,0% – снижение интереса к работе и личностному росту; 5,0% – «психопатизация личности»; 1,3% – механизмы психологической защиты; 1,3% – индуцированность. В то же время 13,5% врачей-психиатров полагают, что вообще не существует профессиональной деформации, а 43,8% – затруднились с ответом.

Среди рейтинга престижности медицинских специальностей, с точки зрения врачей-психиатров, психиатрия занимает 2 место, уступая лишь стоматологии (из 9 предложенных для ранжирования специальностей). Наибольшей оплаты труда, по мнению врачей-психиатров, заслуживают хирурги и сами же врачи психиатры.

Таким образом, в результате исследования установлено, что большинство врачей-психиатров считают себя специалистами в области одной из весьма престижных областей медицинской науки с достаточно высокой эффективностью оказываемой по-



мощи. Предпочтение отдается традиционной форме профессиональной одежды (белый халат), поддерживающий стиль общения, желателен частный дом и автомобиль иностранного производства. Почти 15% врачей-психиатров не имеют собственного жилья, что может сказаться негативно на их профессиональном росте и ускорить профессиональную деформацию.

В рейтинге медицинских специальностей психиатрия, с точки зрения профессионалов находится на 2 месте. Одним из основных профессиональных требований является компетентность в области смежных дисциплин и знание иностранного языка. Для востребованности пациентами, необходимы хорошие отзывы пользователей. Предпочтение отдается работе в государственном лечебном учреждении, что является свидетельством не готовности к частной практике. Большинство врачей-психиатров знакомы с особенностями профессиональной деформации, и несмотря на то, что общество относится к психиатрии с недоверием и опасением, тем не менее, преданы своему делу.

В плане совершенствования имиджа врача-психиатра необходимо в первую очередь улучшение материально-технической базы психиатрической службы, приведение производственных площадей в соответствие с санитарными нормами, а заработной платы к уровню развитых стран. Психиатрическая служба и оказываемая помощь должны стать открытыми для широкой общественности, в том числе и посредством освещения в средствах массовой информации достоверных сведений о ее деятельности и имеющихся положительных результатах. В целях профилактики синдрома эмоционального выгорания целесообразно ввести в стандарт подготовки врача-психиатра одно из направлений современной психотерапии, предпочтительно психодинамического направления с тем, чтобы имелась возможность в периоды прохождения курсов повышения квалификации и тренингов разрешать накопившиеся негативные эмоциональные переживания и психологические проблемы. Кроме того, важным фактором профилактики синдрома эмоционального выгорания была бы периодическая смена деятельности стационар – внебольничное звено (с частотой 1 раз в 2 года). С одной стороны, такая тактика повысила бы профессионализм, с другой – препятствовала бы однообразию работы и накоплению негативных эмоций.

### Литература

1. Ананьева, С. Е. Формирование имиджа руководителя в государственной службе [Текст] : дис. ... канд. социол. наук : 22.00.08 / С. Е. Ананьева. – М., 1996. – 171 с.
2. Апраксина, М. В. Имидж воспитателя дошкольного учреждения как педагогическая проблема [Текст] : дис. ... канд. пед. наук : 13.00.01 / М. В. Апраксина. – М., 2000. – 134 с.
3. Безниско, Л. А. Социально-психологическое содержание имиджа успешного менеджера [Текст] : автореферат дис. ... кандидата психологических наук : 19.00.05. / Л.А. Безниско. – Ярославль, 2007-26 с.
4. Белорусов, О. С. Деонтология в медицине : В 2 т. [Текст] : Под общ. ред. [и с предисл.] Б. В. Петровского; АМН СССР. Т. 1. Общая деонтология / О. С. Белорусов, И. В. Богорад, Н. П. Бочков и др. – М.: Медицина, 1988 – 347 с.
5. Варданыан, М. Р. Имидж педагога как фактор здоровьесбережения субъектов образовательного процесса в основной школе [Текст] : автореф. дис. ... канд. пед. наук : 13.00.01 / М. Р. Варданыан ; Омск. гос. пед. ун-т. – Омск, 2007. – 24 с.
6. Жеребненко, О. А. Социально-психологические особенности развития имиджа студента вуза [Текст] : автореф. дис. ... канд. психол. наук : 19.00.05 / О. А. Жеребненко ; Курск. гос. ун-т. – Курск, 2008. – 21 с.
7. Кузин, Ф. А. Культура делового общения : практ. пособие / Ф. А. Кузин. – 6 изд., перераб. и доп. – М. : Ось-89, 2002. – 319 с. : ил.
8. Отц, Е. В. Имидж политического лидера и социально-психологические особенности его влияния на отношения электората [Текст] : автореф. дис. ... канд. психол. наук : 19.00.05 / Е. В. Отц ; Гос. ун-т упр. – М., 2005. – 23 с.
9. Попова, О. И. Имидж преподавателя вуза: пробл. трансформации в соврем. России [Текст] : автореф. дис. ... канд. социол. наук : 22.00.04 / О. И. Попова ; Урал. акад. гос. службы. – Екатеринбург, 2007. – 22 с.
10. Почепцов, Г. Г. Паблик рилейшнз для профессионалов / Г. Г. Почепцов. – 6-е изд., доп. – М. : Рефл-бук : Ваклер, 2005. – 638 с. : табл. – (Образовательная б-ка).



11. Современный словарь иностранных слов [Текст] : ок. 20 000 слов / Н. М. Ланда [и др.] ; вед. ред. Л. Н. Комарова. – СПб. : Дуэт : Комета, 1994. – 740 с.
12. A survey of stress in psychiatrists working in the Wessex Region / S. Rathod, L. Roy, M. Ramsay [et al.] // *Psychiatric Bulletin*. – 2000. – Vol. 24, is. 4. – P. 133-136.
13. Bloch, S. The art of psychiatry / S. Bloch // *World Psychiatry*. – 2005. – Vol. 4, is. 3. – P. 130-134.
14. Career choices for psychiatry: national surveys of graduates of 1974-2000 from UK medical schools / M. J. Goldacre, G. Turner, S. Fazel [et al.] // *Br. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 186, is. 2. – P. 158-164.
15. Draper, B. The Senior Psychiatrist Survey I: age and psychiatric practice / B. Draper, S. Winfield, G. Luscombe // *Aust. NZJ Psychiatry*. – 1999. – Vol. 33, is. 5. – P. 701-708.
16. Draper, B. The older psychiatrist and retirement / B. Draper, S. Winfield, G. Luscombe // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 12, is. 2. – P. 233-239.
17. Psychiatrists in New Zealand: are they burning out, satisfied at work and, in any case, who cares? / S. Kumar, R. N. Bhagat, T. Lau [et al.] // *Australasian Psychiatry*. – 2006. – Vol. 14, is. 1. – P. 20-23.
18. Wilson, S. The feminisation of psychiatry: changing gender balance in the psychiatric workforce / S. Wilson, J. M. Eagles // *Psychiatric Bulletin*. – 2006. – Vol. 30, is. 9. – P. 321-323.

## **SOME ASPECTS OF OPINION OF DOCTORS-PSYCHIATRISTS ABOUT OWN IMAGE**

**U.S. Moskvitina  
V.A. Ruzhenkov**

*Belgorod  
State  
University*

*e-mail: X\_tema@bk.ru*

Eighty (80) doctors-psychiatrists of the inpatient units and of the extra-hospital networks of Belgorod and Kursk region were interviewed about its representation of own image by sociologic method (anonymous questioning). Specifics of personal image of the doctor-psychiatrist, and also image of medical institution and the medical psychiatric help are described.

Key words: rating of psychiatrists, attitude to psychiatry, trust to psychiatrists, mental diseases, an archaic view of psychiatry.



УДК 616.89 + 615.21 + 618.39

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ И ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ, ВОЗНИКШИХ ПОСЛЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПО МЕДИЦИНСКИМ ПОКАЗАНИЯМ НА ПОЗДНИХ СРОКАХ

**М.А. Качан**  
**В.А. Руженков**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru*

Клинико-психопатологическим, патопсихологическим и статистическими методами обследовано 190 женщин, перенесших операцию искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям на поздних сроках (от 19 до 27 недель). Установлено, что в 14,7% случаев основанием для прерывания беременности были психические расстройства, диагностированные задолго до беременности и являющиеся медицинскими показаниями для ее прерывания, в 50% случаев диагностировались реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации: в 6,8% случаях – острая реакция на стресс с симптомами посттравматического стрессового расстройства и у 43,2% – расстройства адаптации. В 35,3% случаях клинические признаки психических расстройств не выявлялись. Описывается алгоритм психофармакотерапии и оказания медико-психологической помощи.

Ключевые слова: прерывание беременности, психические расстройства, острая реакция на стресс, расстройства адаптации.

Прерывание беременности в поздние сроки – во втором триместре, ведет к большей частоте осложнений по сравнению с абортom в первом триместре [2], при этом женщины испытывают серьезный стресс: с одной стороны – они вынуждены скрывать свои чувства, связанные и с беременностью и с абортom, с другой – ничем не могут восполнить свою потерю и найти душевное спокойствие [1]. В значительном числе случаев сам искусственный аборт повышает риск появления психических заболеваний [5,6,3,4]. В доступной нам литературе мы не обнаружили результатов исследования психического статуса женщин после прерывания беременности по медицинским показаниям на поздних сроках, а также рекомендаций по лечению и оказанию медико-психологической помощи. В связи с этим целью исследования была разработка дифференцированных методов оказания психофармакологической и краткосрочной психотерапевтической помощи при психических расстройствах у женщин, прервавших беременность на поздних сроках по медицинским показаниям.

**Материал и методы исследования.** Для реализации поставленной цели нами, в течение 2008 года на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы им. Святителя Иосафа методом сплошной выборки обследовано 190 женщин в возрасте от 13 до 49 ( $25,7 \pm 0,5$ ) лет, прерывающих беременность на поздних сроках (от 19 до 27 недель) по медицинским показаниям. Все женщины давали информированное согласие на осмотр врача-психиатра.

Основными методами исследования были: клинико-психопатологический, психологический (Фрейбургский личностный опросник (FPI), тест Лири, шкала депрессии Гамильтона (HDRS), шкала тревоги Гамильтона (HARS) и статистический – критерий Стюдента  $t$  и критерий  $\chi^2$ ).

**Результаты исследования и обсуждение.** На основе анализа клинической картины психопатологических расстройств у 190 обследуемых женщин, перенесших операцию искусственного прерывания беременности на поздних сроках было установлено, что в 28 (14,7%) случаях основанием для прерывания беременности были психические расстройства, диагностированные задолго до беременности и являющиеся медицинскими показаниями для прерывания беременности; в 95 (50%) случаях диагностировались реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации: в 13 (6,8%) случаях – острая реакция на стресс с симптомами посттравматического стрессового расстройства

(первая группа) и у 82 (43,2%) женщин расстройства адаптации (вторая группа). В 67 (35,3%) случаях клинические признаки психических расстройств не выявлялись.

**В первой группе** женщины были в возрасте от 20 до 39 лет. В половине случаев в семье уже были дети, но они желали родить второго ребенка. Настоящей беременностью предшествовали неоднократные аборт, связанные с нежеланием рожать ребенка в связи с конфликтами в семье. В бездетных браках женщины длительное время лечились от бесплодия, с надеждой ожидали рождения ребенка.

Медицинским показанием для прерывания беременности на поздних сроках были: патология развития плода (врожденные пороки сердца, диафрагмальная грыжа, гастрошизис, гидроцефалия) – 5 или его внутриутробная гибель – 4 случая, в остальных 4 случаях – тяжелые заболевания, выявленные у самих женщин (онкологическое заболевание, обострение хронического гепатита, сахарный диабет).

При *пороках развития плода*, как правило, у всех женщин в течение 2-3 лет наблюдались невротические расстройства, связанные с затяжными психотравмирующими ситуациями в области репродуктивной деятельности (длительный период бесплодия и угроза разрушения брака, выкидыши). После сообщения о наличии порока развития плода (волчья пасть, заячья губа, врожденные пороки сердца, диафрагмальная грыжа) психические расстройства начинались подостро. На начальном этапе возникало недоумение, они не верили диагнозу, просили повторить исследование. После проведения искусственных родов большинство женщин отказывались принимать факт смерти ребенка, наличия у него пороков развития, требовали показать тело ребенка. После прерывания беременности преобладали: симптомы депрессии с тревожным компонентом, астеническая симптоматика (повышенная физическая, психическая утомляемость, раздражительная слабость, эмоциональная лабильность, падение инициативы, пассивность), нарушения вегетативных функций (расстройства сна, аппетита, похудание, колебания артериального давления). В последующем в клинической картине преобладало мучительное чувство вины в случившемся, мысли о том, что ребенка можно было оставить, суицидальные мысли, расстройства сна, тревога. В сновидениях зачастую переживалась ситуация прерывания беременности. Отношения в семье становились напряженными, между супругами усиливалось непонимание, конфликты, разрыв отношений.

При *внутриутробной гибели плода* клиническая картина психических расстройств, определялась сочетанием депрессивных, истерических и соматовегетативных симптомов. С момента, когда женщина узнавала о гибели плода, психические расстройства возникали по типу аффективно-шоковой реакции: вспышка ужаса, горя, отчаяния. Наблюдалась растерянность, мучительное непонимание ситуации, фиксация на своих переживаниях, отказ принять факт утраты. Отмечались выраженные вазомоторно-вегетативные расстройства (тахикардия, тахипноз, резкое побледнение или гиперемия кожных покровов, потливость, синкопальные состояния).

После проведения искусственных родов преобладали: астеническая симптоматика, тревога и депрессия, расстройства сна, снижение аппетита, снижение веса тела, колебания артериального давления. В последующем появлялись расстройства сна с неприятными сновидениями, в которых пациентки видели своих не родившихся, умирающих детей; испытывали тревогу, страх; просыпались в холодном поту. Характерными были идеи вины в случившемся несчастье (прежние аборты), суицидальные мысли, переживания по поводу возможного разрыва отношений с мужем.

После выписки в течение длительного времени наблюдались стереотипно повторяющиеся сновидения, в содержании которых заново переживались сообщения о смерти плода, аборт, нередко образы ребенка, разговоры с ним. Больные не могли заниматься квалифицированным трудом и были вынуждены перейти на временную работу, или переходили на иждивение других членов семьи.

У женщин с собственными *тяжелыми соматическими заболеваниями* после прерывания беременности клиническая картина психических расстройств определялась сочетанием симптомов соматического заболевания с симптомами выраженной депрессии с невротическим компонентом. При декомпенсации соматического заболе-



вания перед женщиной ставился нелегкий выбор о прерывании беременности. В этот период на первый план выступала астеническая симптоматика с вялостью, повышенной утомляемостью, унынием, наблюдалась растерянность, мучительное непониманием ситуации, снижение побуждений, эмоциональная неустойчивость, плаксивость, рассеянность внимания. Отмечались выраженные вазомоторно-вегетативные расстройства (тахикардия, тахипноэ, резкое побледнение или гиперемия кожных покровов, потливость, головокружение). После проведения искусственного прерывания беременности возникали апатическая депрессия, астеническая симптоматика. Больные жаловались на снижение интереса к внешнему миру, равнодушие, безразличие к окружающему и собственной личности, исчезновение желаний. В клинической картине преобладал дефицит побуждений с падением жизненного тонуса, повышенная физическая, психическая утомляемость, эмоциональная лабильность, нарушения вегетативных функций (расстройство сна, аппетита, похудание, колебания артериального давления). Отмечались расстройства сна в виде переживаний прерывания беременности, сновидения с мертвыми младенцами.

Психологическое обследование (тест FPI) выявило у них эмоциональную неустойчивость (уравновешенность 3,7 балла, эмоциональная лабильность 7,5 балла), что свидетельствует о наличии состояния фрустрированности и тяжелого стресса, повышенную раздражительность (5,6 балла), подавленное настроение (депрессивность 5,6 балла), застенчивость (6,5 балла), открытость (5,9 балла). Шкала HDRS выявила у большинства – 11 (84,6%) пациенток «симптомы большого депрессивного эпизода», а шкала HARS симптомы тревоги у 9 пациентов от 12 до 17 ( $13,8 \pm 0,6$ ) баллов и в 4 случаях тревожное состояние 21-28 ( $24,8 \pm 1,5$ ) баллов. Тест Лири выявил у них неуверенность в себе (I октант), низкие уровни эгоистичности (II октант), энергичности и упорства (III октант), критичное отношение к окружающему (IV октант), скромность, робость, уступчивость (V октант), конформность (VI октант), хорошую готовность к сотрудничеству, стремление быть в согласии с окружающими (VII октант), повышенную ответственность (VIII октант).

Несмотря на то, что пациентки давали согласие на осмотр врача-психиатра и осознавали наличие психических расстройств, они считали их психологически понятными, как реакцию на тяжелое горе, которую «вылечить нельзя». Только в 8 (61,5%) случаях пациентки соглашались на терапию. Назначались антидепрессанты (флуоксетин 0,02 один раз в сутки; при выраженном депрессивном синдроме – людиомил 0,025 по 50-75 мг в сутки или amitриптилин в той же дозе; малые нейрорептики: эглонил 0,2 или сонатакс 0,01 два-три раза в сутки, при выраженной тревоге – хлорпротиксен в дозе до 75 мг в сутки; транквилизаторы: феназепам 0,001 1-2 мг в сутки). На фоне психофармакотерапии проводилась краткосрочная психотерапия с применением ассоциативно-диссоциативных техник нейрорлингвистического программирования (метод трехместной диссоциации) и гештальттерапии. Во всех случаях клинически отмечалось улучшение состояния, субъективно пациентки чувствовали себя спокойнее, улучшалось настроение, нормализовался сон, исчезали кошмарные сновидения.

Во **второй группе** на основе клинической картины имеющих психических расстройств было выделено 3 подгруппы пациентов: обнаруживающие кратковременную депрессивную реакцию – 26 человек, со смешанной тревожной и депрессивной реакцией – 42 пациентки и с психогенной депрессивной реакцией с конверсионными симптомами – 14 человек.

При *кратковременной депрессивной реакции* симптоматика начиналась фактически с момента, когда женщина узнавала о гибели плода и проявлялась выраженной эмоциональной напряженностью, страхом, тревогой, оценкой сложившейся ситуации как безвыходной. В последующем происходила внутренняя переработка психотравмирующего события с осмыслением случившегося. В клинической картине на первый план выступало стойкое снижение настроения с отсутствием аппетита, интересов, с желанием «скорее забыть о случившемся», чувством безнадежности, безысходности, разочарования. У всех женщин отмечались нарушения сна: тревожный, беспо-

койный, недостаточной глубины. В течение месяца депрессивные симптомы нивелировались, восстановились адаптационные возможности.

При *тревожно-депрессивной реакции* клиническая картина характеризовалась сочетанием, как симптомов тревоги, так и депрессии: выраженным внутренним напряжением, постоянным ожиданием чего-то неприятного, угнетенностью, подавленностью, повышенной раздражительностью, эмоциональной лабильностью. У части женщин выявлялась астеническая симптоматика с вялостью, повышенной утомляемостью, унынием, снижением побуждений, пассивностью, истощаемостью, эмоциональной неустойчивостью. Часто отмечались соматовегетативные нарушения в виде нарушения глубины и длительности ночного сна, сердцебиения, колебания АД, головокружения, внутренней дрожи.

У женщин с *депрессивной реакцией с конверсионными симптомами* клиническая картина психических расстройств, возникающих в ответ на психическую травму (антенатальная гибель, врожденный порок развития плода) развивалась остро со вспышки ужаса, горя, отчаяния, тревоги, бесцельного метания либо двигательной заторможенности, мутизма в сочетании с конверсионной симптоматикой (ощущение комка в горле, тремор, онемение конечностей). На пике аффективных расстройств доминировали глубокое отчаяние, страх, мысли о самоубийстве, нарушения сна и аппетита. Женщины были поглощены тягостными воспоминаниями, непрестанно помимо собственной воли упрекали себя в том, что не приняли мер для предотвращения несчастья. Отмечались выраженные вазомоторно-вегетативные расстройства (тахикардия, лабильность АД, головокружение, потливость). После проведения операции прерывания беременности среди психических расстройств преобладали симптомы депрессии с конверсионным компонентом (шаткость, неустойчивость походки; расстройства чувствительности на конечностях, коже головы; ощущение комка в горле с затрудненным дыханием; заикание; стремление привлечь к себе внимание, вызвать сочувствие окружающих).

Психологическое обследование группы в целом выявило у пациенток в преморбиде противоречивые личностные черты: с одной стороны – недостаточная уверенность в себе, скромность и робость, конформность, с другой – эгоизм, упрямство и настойчивость. Такие личностные особенности предрасполагали к депрессивному типу реагирования в психотравмирующей ситуации. Тест FPI выявил у пациенток более низкий уровень невротичности (5,5 балла) и эмоциональной лабильности (5,5 балла), чем в группе с острой реакцией на стресс (соответственно  $t > 6.9$   $p < 0,001$  и  $t > 5.5$   $p < 0,001$ ), меньшую (4,4 балла) раздражительность ( $t > 2,0$   $p < 0,05$ ) и большую (5,9 балла) уравновешенность ( $t > 5,2$   $p < 0,001$ ). Шкала HDRS выявила симптоматику, характерную для малого депрессивного эпизода ( $\chi^2 = 80,49$   $p < 0,001$ ), а шкала HARS более низкий ( $8,8 \pm 0,3$  балла) уровень тревоги ( $t > 6,9$   $p < 0,001$ ). Тест Лири не выявил статистически достоверных различий с группой с острой реакцией на стресс.

Во второй группе 57 (69,5%) женщин выразили желание получить медикаментозную и психотерапевтическую помощь. При депрессивных реакциях назначались антидепрессанты (людиомил до 50 мг в сутки, пароксетин 20 мг в сутки), транквилизаторы (седуксен 5 мг на ночь), ноотропы (фенибут 0,025 50-75 мг в сутки). При тревожно-депрессивных реакциях назначались антидепрессанты седативного спектра действия (амитриптилин 25-50 мг в сутки), малые нейролептики (хлорпротиксен до 50-75 мг в сутки, эглонил 200-400 мг в сутки), транквилизаторы (феназепам 0,001 1 мг на ночь). При депрессивных реакциях с конверсионными расстройствами основными препаратами были антидепрессанты (амитриптилин до 50 мг в сутки) и малые нейролептики (эглонил 200 мг парентерально один раз в сутки или сонапакс 30-75 мг в сутки). За кратковременный период (до 6 дней) пребывания в стационаре состояние пациенток существенно улучшалось за счет снижения эмоциональной напряженности и тревоги. Прием лекарственных препаратов рекомендовался и после выписки из стационара, однако, только 34 (59,6%) пациенток придерживались рекомендованного лечения. Катамнестически (спустя 6 месяцев после выписки) у них состояние стабилизи-



ровалось, настроение ровное, хотя при воспоминании о прерванной беременности кратковременно, ситуационно снижалось настроение.

Поскольку, в соответствии с Законом РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании», при психиатрическом освидетельствовании требуется согласие пациента, равно и при назначении лечения, нами разработан алгоритм диагностики, назначения психофармакотерапии и оказания краткосрочной кризисной психотерапии. На начальном этапе пациентку осматривает врач акушер-гинеколог; при выявлении признаков психических расстройств пациентке предлагается консультация врача-психиатра. При ее согласии в истории болезни должным образом описывается выявленная психопатологическая симптоматика, обосновывается необходимость консультации врача-психиатра. Согласие на консультацию заверяется в истории болезни подписью пациентки (ст. 23 Закона). После консультации врача-психиатра и выявления острой реакции на стресс с симптомами посттравматического стрессового расстройства, или расстройства адаптации – пациентке предлагается соответствующее лечение, которое проводится с учетом ст. 11 Закона. При отказе пациентки от консультации или лечения, даются рекомендации по психогигиене в амбулаторных условиях.

Таким образом, в результате исследования установлено, что у женщин, прерывающих беременность по медицинским показаниям в поздние сроки в 50% случаев диагностируются психогенные психические расстройства: реакция на тяжелый стресс с симптомами посттравматического стрессового расстройства (6,8%) и расстройства адаптации (43,2%). Важную роль в их формировании играли преморбидно-личностные характеристики женщин, а также имеющиеся у них тяжелые соматические заболевания, создающие астенические и невротоподобные расстройства, как благоприятную почву для психогенного типа реагирования.

Оказание психиатрической и медико-психологической помощи женщинам с психогенными психическими расстройствами было затруднено кратковременностью их пребывания в стационаре и убежденностью в ситуативном характере и психологической понятности их психических расстройств. Более половины пациенток соглашались на терапию в условиях стационара и более половины из них продолжали лечение амбулаторно с хорошим эффектом.

Результаты исследования позволяют рекомендовать назначение консультаций врача-психиатра и психотерапевта женщинам, направляемым на аборт в поздние сроки по медицинским показаниям, а также проведение краткосрочной кризисной психотерапии и психофармакотерапии в период их пребывания в стационаре с рекомендацией последующего наблюдения и лечения у специалистов в области психического здоровья.

### Литература

1. Малюченко, И. Ю. Психологическая помощь при постабортном синдроме и перинатальных потерях / И. Ю. Малюченко // Перинатальная психология и психология родительства. – 2008. – № 2. – С. 84-92.
2. Grossman, D. Complications after second trimester surgical and medical abortion [Text] / D. Grossman, K. Blanchard, P. Blumenthal / *Reprod. Health. Matters.* – 2008. – Vol. 16, № 31. – P.173-182.
3. Pregnancy loss and psychiatric disorders in young women: an Australian birth cohort study / K. Dingle [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 193, № 6. – P. 455-460.
4. Is there an «abortion trauma syndrome»? Critiquing the evidence / G. E. Robinson [et al.] // *Harv. Rev. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 17, № 24. – P. 268-290.
5. Fergusson, D. M. Abortion and mental health disorders: evidence from a 30-year longitudinal study / D. M. Fergusson, L. J. Horwood, J. M. Boden // *Br. J. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 193, № 1. – P. 444-451.
6. Invited commentaries on... Abortion and mental health disorders / P. Casey [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 193, № 6. – P. 452-454.



## **SOME ASPECTS OF PSYCHOPHARMACOTHERAPY AND PROBLEMS OF RENDERING MENTAL HEALTH SERVICE FOR PSYCHIATRIC DISORDERS AFTER LATE TERM PREGNANCY TERMINATION UNDER MEDICAL INDICATIONS**

**M.A. Kachan**  
**V.A. Ruzhenkov**

*Belgorod State University*

*e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru*

One hundred ninety women were examined by clinico-psychopathological, patho-psychological and statistical methods who had transferred the artificial termination of late pregnancy under medical indications (from 19 till 27 weeks). It was determined that the reason of pregnancy interruption in 14.7% was the psychiatric disorders that were diagnosed long before the pregnancy and they were the medical indications for its interruption. 50% of women had a heavy stress and adaptation infringement: 6.8% of them – an acute reaction on stress with symptoms of posttraumatic stressful disorder and at 43,2 % – adaptation disturbance. Clinical signs of mental frustration were not revealed. The algorithm of psychopharmacotherapy and rendering of the medico-psychological help is described.

Key words: the termination of pregnancy, the psychiatric disorders, acute reaction on stress, adaptation disturbance.



УДК 612.111:616.381-002-0971-053.2

## НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ И ИММУННОГО СТАТУСА И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С АППЕНДИКУЛЯРНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

**В.П. Гаврилюк**  
**А.И. Конопля**  
**С.А. Долгарева**

*Курский  
государственный  
медицинский  
университет*

*e-mail: wvas@mail.ru*

В статье изложены данные о нарушениях иммунного статуса и структурно-функциональных свойств эритроцитов у детей с аппендикулярным перитонитом. В работе определена недостаточная эффективность использования традиционной комплексной терапии у детей с аппендикулярным перитонитом и обоснована необходимость применения дополнительно иммуномодулирующих препаратов. Определена иммунокорректирующая, мембранопротективная и 7антиоксидантная эффективность использования лонгидазы в комплексной терапии детей с аппендикулярным перитонитом.

Ключевые слова: лонгидаза, аппендикулярный перитонит, иммунные нарушения, эритроциты, состояние перекисного окисления липидов.

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения острого аппендицита у детей, доля послеоперационных осложнений при наиболее тяжелых формах заболевания сохраняется на высоком уровне и составляет 5–30% [5, 6]. Причем развитие осложнений при аппендикулярном перитоните остается мало прогнозируемым, а значит, и недостаточно управляемым процессом. Существующие на современном этапе различия в хирургической тактике в отношении методов санации и дренирования брюшной полости, самой методики операции (открытая или лапароскопическая) не оказывают значительного влияния на число послеоперационных внутрибрюшных осложнений [13, 15]. В сложившейся ситуации дальнейшее улучшение результатов лечения может быть достигнуто путем эффективного воздействия на патофизиологические механизмы развития перитонита [16, 21].

Исход острого воспалительного заболевания органов брюшной полости зависит от соотношения агрессивных и защитных факторов организма, что требует пристального целенаправленного изучения иммунного статуса и профильной коррекции его нарушений. Сегодня можно с убедительностью утверждать о том, что эритроциты вовлекаются в патологический процесс не только при гематологических заболеваниях, но и претерпевают серьезные изменения структуры и функции при болезнях разного генеза. При этом, большинство авторов исходят из позиции, что красные кровяные клетки, помимо осуществления присущей им специфической газотранспортной функции, принимают участие в обеспечении стабильности и регуляции кислотно-основного состояния и водно-солевого обмена, определяют микрореологические свойства крови и функции иммунокомпетентных клеток и т.д., участвуя тем самым в процессах, связанных с поддержанием гомеостаза на уровне целого организма [1].

**Цель работы** – установление иммунокорректирующей, антиоксидантной и мембранопротективной активности лонгидазы у детей в условиях аппендикулярного перитонита.

**Материалы и методы.** Под постоянным наблюдением находилось 27 детей в возрасте старше 12 лет (средний возраст  $13,7 \pm 0,9$  лет) с верифицированным диагнозом разлитой гнойный аппендикулярный перитонит. Диагноз выставлялся на основании характерной клинической картины, лабораторно-инструментальных и интраоперационных данных. Группа контроля состояла из 12 соматически здоровых детей того же возраста.

Больным в первые сутки после верификации диагноза и предоперационной подготовки в условиях реанимационно-анестезиологического отделения производи-

лось открытое оперативное вмешательство – из доступа по Волковичу-Дьяконову производилась аппендэктомия, аспирация выпота, промывание и дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде производилось обезболивание, инфузионная и антибактериальная (цефалоспорины III поколения + аминогликозиды III поколения + метронидазол) терапия, которая корригировалась согласно результатам посева и определения чувствительности флоры в перитонеальной жидкости. Кроме этого 11 пациентов дополнительно в послеоперационном периоде получали лонгидазу (3 000 МЕ внутримышечно на 3, 6, 9, 12 и 15 сутки).

Выбор препарата основан на том, что он состоит из двух компонентов – протеолитического фермента (лидазы) и иммуномодулятора (полиоксидония). Первый компонент обеспечивает препарату гликолитические, регенерационные свойства, включение второго – полиоксидония – не только позволяет корригировать иммунные нарушения, но и стабилизирует структуру фермента [11, 12, 14].

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и на 18-ые сутки. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [10].

В работе фенотип лимфоцитов определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3, CD4, CD8, CD22 [8]. Содержание иммуноглобулинов классов М, G и А определяли в плазме крови методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, используя диагностический набор ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (г. Москва).

Количественная оценка уровней ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного зимозаном (НСТ-ст.) [3, 9, 17]. Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [2, 4]. Кроме этого, определяли активность каталазы [1].

Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler [18]. Определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ) [1]. О функциональном состоянии эритроцитов судили также по накоплению в них малонового диальдегида [1]. Мембраны эритроцитов получали методом G.T. Dodge [19]. Электрофорез проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу U.K. Laemmli [22]. Белки окрашивали Кумаси голубым R-250 по модифицированной методике G. Fairbanks [20].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [7].

**Результаты.** При поступлении у больных АП установлено снижение содержания в крови CD3, CD4 и CD8-лимфоцитов, повышение CD22-клеток, концентрации в плазме крови IgM и IgG, снижение активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови (снижение ФИ и ФЧ) при повышении их кислородзависимой активности (рис. 1).

При изучении цитокинового статуса у больных АП выявлено повышение концентрации в плазме крови всех изученных провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), продуктов ПОЛ (МДА и АГП), при неизменной концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) и активности каталазы (рис. 1).

К моменту выписки из стационара после традиционного комплексного лечения нормализуется уровень в крови CD8 и CD22-лимфоцитов, концентрация в плазме крови IgM, ФИ, частично ФЧ и кислородзависимая активность нейтрофилов периферической крови. В плазме крови снижается до уровня нормы концентрация ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ ,

снижается, но не до нормальных цифр, концентрация ФНО $\alpha$ , ИЛ-8, МДА и АГП, возрастает концентрация ИЛ-4 (рис. 1).



Рис. 1. Иммунный статус и состояние перекисного окисления липидов у детей с аппендикулярным перитонитом до лечения и через 18 дней с момента поступления в стационар.

Примечания.

1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров (1 группа);
2. ———— – показатели у больных АП до лечения (2 группа);
3. - - - - - – показатели у больных АП на 18-ые сутки традиционного лечения (3 группа);
4. ○ –  $p < 0,05$  между показателями 2 и 3 группами;
5. ○ –  $p > 0,05$  между показателями 3 группы по отношению с 1 группой.

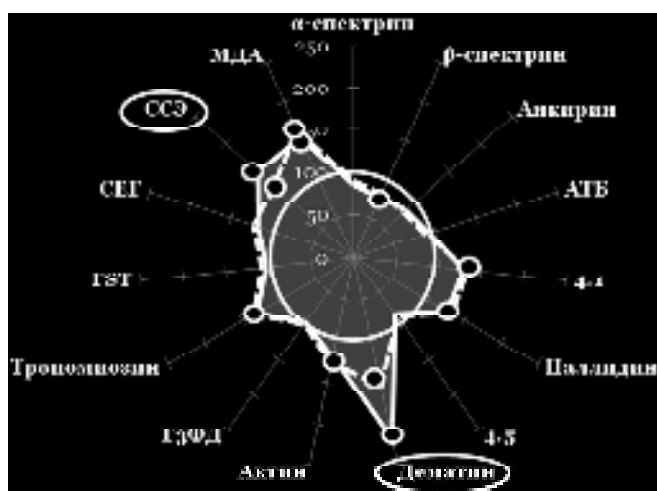


Рис. 2. Структурно-функциональные свойства эритроцитов у детей с аппендикулярным перитонитом до лечения и через 18 дней с момента поступления в стационар

Примечания.

1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров (1 группа);
2. ———— – показатели у больных АП до лечения (2 группа);
3. - - - - - – показатели у больных АП на 18-ые сутки традиционного лечения (3 группа);
4. ○ –  $p < 0,05$  между показателями 2 и 1 группами;
5. ○ –  $p > 0,05$  между показателями 3 группы по отношению с 1 группой.

Кроме этого, у пациентов с АП при поступлении в эритроцитарной мембране снижается количество  $\beta$ -спектрин и подфракции анкирина и повышается содержание белка полосы 4.1, 4.2, дематина и тропомиозина, повышается общая сорбционная способность эритроцитов и внутриклеточная концентрация малонового диальдегида (рис. 2). К моменту выписки из стационара у детей с АП снижается представительность в

эритроцитарной мембране дематина, но не до уровня здоровых доноров, и уменьшаются ССЭ (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о выраженных нарушениях иммунного статуса, состояние ПОЛ и структурно-функциональных свойств эритроцитов, имеющих место у детей с АП, только частично купируемые проводимым комплексом консервативных и хирургических мероприятий.

Использование лонгидазы у детей с АП позволило дополнительно к традиционной терапии нормализовать количество CD3-лимфоцитов, концентрацию ИЛ-8, АГП и значения НСТ-теста стимулированного, кроме этого частично нормализовать концентрацию ФНО $\alpha$ , МДА, повысить активность каталазы и фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови (рис. 3).

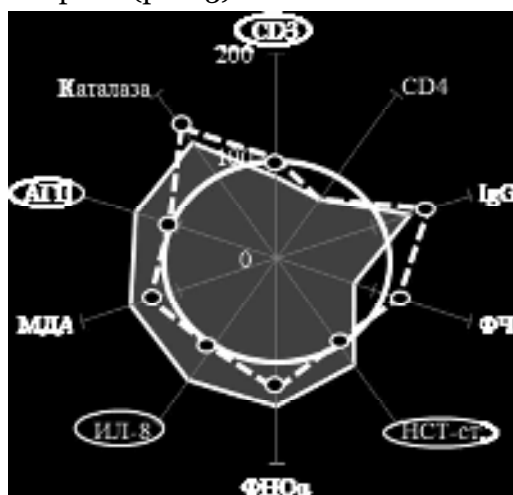


Рис. 3. Иммунный статус и состояние перекисного окисления липидов у детей с аппендикулярным после традиционного лечения отдельно и дополненного лонгидазой

Примечания.

1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров (1 группа);
2. ————— – показатели у больных АП до после традиционного лечения (2 группа);
3. ··········· – показатели у больных АП на 18-ые сутки традиционного лечения + лонгидаза (3 группа);
4. ○ –  $p < 0,05$  между показателями 2 и 3 группами;
5. ○ –  $p > 0,05$  между показателями 3 группы по отношению с 1 группе.

Кроме этого использование лонгидазы позволило у детей с АП нормализовать общую ССЭ, представительность  $\beta$ -спектрина, тропомиозина и дематина и снизить, но не до уровня нормы концентрацию внутриэритроцитарную МДА.

Представленные выше данные позволяют сделать заключение, что интраабдоминальная инфекция, имеющая место при аппендикулярном перитоните, у детей тесно связана с дестабилизацией иммунной системы, характеризующейся дефицитом клеточного иммунитета, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, активация гуморального иммунитета (повышение концентрации CD22-лимфоцитов, IgM и IgG) и повышении кислородзависимой активности нейтрофилов в сочетании с провоспалительными цитокинами и нарушением структурно-функциональных свойств красных клеток крови.

**Обсуждение.** Структурно-функциональные свойства эритроцитов входят в цепь приспособительных механизмов, поддерживающих постоянство внутренней среды, как в норме, так и в условиях патологии. Развивающийся «окислительный взрыв» приводит к повышению процессов перекисного окисления липидов, как внутри клетки, так и в ее мембране, что характеризуется повышением внутриклеточного количества МДА. Это приводит к «вымыванию» холестерина из фосфолипидного слоя эритроцитарной мембраны, уменьшению ее липидной части, некоторой потере периферических низкомолекулярных мембранных белков и относительному повышению количества гликопротеидов, что, по-видимому и повышает ССЭ.



Безусловно происходящие изменения структурно-функциональных свойств эритроцитарной мембраны приводит к изменению их антигенной структуры, что влияет на механизмы регулирования иммунологических функций. В настоящее время множество работ посвящено установлению выраженности и роли иммунных нарушений при разлитом перитоните, клинически апробированы достаточно эффективные иммунокорректирующие фармакологические схемы в коррекции нарушений иммунного гомеостаза у больных с перитонитом, включающие иммуномодулирующие препараты в комплексе с антиоксидантами, антигипоксантами, стабилизаторами клеточных мембран и другими.

Полученные данные об изменениях иммунного статуса и состоянии ПОЛ у детей с АП подтверждают важную роль эритроцитов в поддержании иммунного гомеостаза в условиях аппендикулярного перитонита и у детей, кроме этого в реализации иммуотропных эффектов фармакологических схем иммунореабилитации у таких больных.

Включение в программу послеоперационного ведения детей старшей возрастной группы препаратов, сочетающих иммуномодулирующую и гиалуронидазную активность, обеспечивает адекватность ответа иммунной системы на операционную травму, о чем свидетельствуют нормализация ряда показателей иммунного статуса, структурно-функциональных свойств красных клеток крови и состояния ПОЛ.

Таким образом, коррекцию иммуно-метаболического статуса в послеоперационном периоде у детей, перенесших вмешательства по поводу аппендикулярного разлитого гнойного перитонита, можно рассматривать как обязательную составляющую комплексной терапии.

### Литература

1. Банкова, В.В. Способ оценки патологических изменений плазматической мембраны у детей при различных заболеваниях / В.В. Банкова, Н.Ф. Прищепова, О.И. Авратинский // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1987. – № 3. – С. 78–81.
2. Бенисевич, В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, Вып. 6. – С. 596–599.
3. Виксман, М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 15 с.
4. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С. 33–36.
5. Дронов, А.Ф. Лапароскопические методы лечения аппендикулярного перитонита у детей / А.Ф. Дронов [и др.] // Материалы VII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – 2008. – С. 355.
6. Карасева, О.В. Лечение аппендикулярного перитонита у детей / О.В. Карасева [и др.] // Детская хирургия. – 2007. – № 3. – С. 23–27.
7. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
8. Лесков, В.П. Клиническая иммунология для врачей / В.П. Лесков [и др.]. – М., 1997. – 120 с.
9. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
10. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
11. Назаренко, Т.А. Применение препарата лонгидаза в комплексной терапии патологических изменений эндометрия / Т.А. Назаренко, Л.В. Дубницкая // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 95–98.
12. Петрович, Е.А. Безопасность и эффективность препарата лонгидаза 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазе / Е.А. Петрович, А.А. Колесов, И.Б. Манухин // Иммунология. – 2006. – № 2. – С. 124–126.
13. Пулатов, А.Т. О классификации острого аппендицита и аппендикулярного перитонита у детей / А.Т. Пулатов // Детская хирургия. – 2007. – № 1. – С. 36–40.

14. Пушкарь, Д.Ю. Лонгидаза в терапии хронического простатита / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Зайцев, А.С. Сегал // Иммунология. – 2006. – № 2. – С. 119–121.
15. Цитохимическая оценка течения раннего послеоперационного периода при аппендикулярном перитоните у детей. Вопросы современной педиатрии/под ред.И.В. Писарева – 2007. – Т. 6, №3. – С. 28-31.
16. Шамсиев, А.М. Репродуктивное здоровье женщин, перенесших аппендикулярный перитонит и первичный перитонит в детском возрасте / А.М. Шамсиев, Б.Л. Давранов, Ж.А. Шамсиев // Детская хирургия. 2008. – № 3. – С. 35-39.
17. Щербаков В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков. // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.
18. Beutler E. How do red cell enzymes age a new perspective // Brit. J. Haemat. – 1985. – V. 61. – P. 377-384.
19. Dodge, G.T. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes / G.T. Dodge, C. Mitchell, D.J. Hanahan. // Arch. Biochem. Biophys. – 1963. – V. 100. – P. 119-130.
20. Fairbanks G. Electrophoretic analysis of the major polypeptides of the human erythrocyte membrane / G Fairbanks, T. Steck // Biochemistry. – 1971. – V. 10. – P. 2606-2616.
21. Haecker F.M. Peritonitis in childhood: clinical relevance of cytokines in the peritoneal exudate / F.M. Haecker.[et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2006. – Vol. 16(2). – P. 94-99.
22. Laemli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 / U.K. Laemli // Nature. – 1970. – V. 227. – P. 680.

## **DISTURBANCES OF STRUCTURALLY FUNCTIONAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES AND THE IMMUNE STATUS AND THEIR CORRECTION AT CHILDREN WITH APPENDICULAR PERITONITIS**

**V.P. Gavrilouk**  
**A.I. Konoplya**  
**S.A. Dolgareva**

*Kursk  
 State Medical  
 University*

*e-mail: wvas@mail.ru*

In article data about disturbances of the immune status and structurally functional properties of erythrocytes at children with appendicular peritonitis are presented. In work small efficiency of traditional treatment at patients with appendicular peritonitis is established and necessity of use additional immunomodulating preparations is proved. It is defined immunomodulatory, membranoprotective and antioxidatic efficiency of longidaza in complex therapy of children with appendicular peritonitis.

Key words: longidaza, appendicular peritonitis, immune disturbance, red blood cells, condition of lipid peroxidation.



## СОСТОЯНИЕ ГОМЕОСТАЗА И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЕГО НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМОЙ

**А.П. Григоренко<sup>1</sup>**  
**В.Ф. Куликовский<sup>1</sup>**  
**Ю.А. Хощенко<sup>1</sup>**  
**С.Ю. Куприн<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> Белгородский  
государственный  
университет

<sup>2)</sup> Областная клиническая  
больница Святителя Иоасафа,  
г. Белгород

e-mail: A\_grigorenko@bsu.edu.ru

Анализ результатов исследования показателей кислотно-основного состояния (КОС) крови и концентрации электролитов в плазме и эритроцитах у 77 больных с ожоговой травмой показал, что ожоговая травма в стадиях токсемии и септицемии сопровождается отчетливым снижением калия в эритроцитах и дефицитом  $H^+$ -ионов. Указанные изменения более выражены у пациентов с обширными ожогами. Полученные результаты служат патогенетическим обоснованием коррекции КОС крови при лечении ожоговых больных с целью предотвращения развития декомпенсированного метаболического алкалоза.

Ключевые слова: ожоги, электролитные нарушения, кислотно-основное состояние, калий внутриэритроцитарный, лечение.

**Введение.** При лечении больных, получивших тяжелую ожоговую травму, постоянно возникает необходимость в коррекции основных гомеостатических констант организма. К ним относятся: объем циркулирующей крови и внеклеточной жидкости, осмолярность плазмы крови, концентрация катионов натрия, калия, магния, кальция, показатели кислотно-основного состояния (КОС) крови [7, 9].

К настоящему времени накоплено достаточно данных в отечественной и зарубежной литературе по нарушению параметров КОС, электролитного баланса в остром периоде ожоговой травмы и при развитии септических осложнений [1, 2, 5]. Однако существуют противоречивые данные об изменении КОС крови при ожоговой травме после выведения больных из стадии ожогового шока [8]. Учитывая, что при ожоговой травме происходят длительные и обильные потери через ожоговые раны тканевых и сывороточных белков, электролитов, буферных систем,  $H^+$ -ионов, а также изменение водных секторов организма при назначении массивных объемов инфузионной терапии, нарастающей токсемии, можно предположить об изменении гомеостаза организма у обожженных больных в стадии токсемии и септикотоксемии [3, 8].

**Целью** исследования являлось изучение особенностей регуляции КОС крови и возможности коррекции его нарушений у больных с тяжелой ожоговой травмой.

**Материалы и методы.** Лечение и обследование пострадавших с тяжелой ожоговой травмой проводилось в условиях ожогового центра областной клинической больницы г. Белгорода. Обследовано 77 пострадавших с ожогами от 10 до 60% поверхности тела в возрасте от 1,5 до 83 лет без тяжелой сопутствующей соматической патологии. Всего умерло 16 больных, что составило 20,7%. Для интегральной оценки тяжести травмы использовали индекс Франка, который выражался в условных единицах. В зависимости от площади ожогов все обследованные были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 22 пострадавших с площадью ожога до 20% поверхности тела. 2-ю группу составили 26 пострадавших с ожоговыми ранами от 21 до 40% поверхности тела. В 3-ю группу вошли больные с площадью ожога 40% поверхности тела и более.

Всем пострадавшим проводилось комплексное клинико-биохимическое обследование, в результате чего оценивалось общее состояние больных, течение раневого процесса, характер температурной кривой, данные клинических и биохимических анализов крови. Кроме того, исследовались основные параметры КОС крови на аппарате «Roche Omni». Электролиты плазмы крови и эритроцитов исследовали методом пламенной фотометрии.

Исследования проведены в течение первых трех недель после полученной ожоговой травмы. Начинались они сразу же после выведения больных из стадии ожогового шока. Для сравнительного анализа взяты результаты исследования 20 практически



здоровых доноров. Анализ различий проводили с использованием t-критерия Стьюдента и  $\chi^2$ . Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Биостат».

**Результаты и обсуждение.** Несмотря на выраженные проявления катаболизма у пациентов с ожоговой травмой было отмечено прогрессивное смещение КОС крови в сторону алкалоза во всех исследуемых группах больных, величина которого зависела от площади ожоговых ран (табл. 1). У умерших больных рН крови был достоверно снижен ( $p < 0,05$ ). Показатели рН крови в этой группе составили: на 4-е сутки  $7,474 \pm 0,061$ ; к исходу второй недели –  $7,464 \pm 0,047$  и к концу третьей недели –  $7,486 \pm 0,117$ . Учитывая, что у умерших больных наблюдали незначительные отклонения от нормы показателей рСО<sub>2</sub> крови (соответственно: в 1-ю неделю –  $38,64 \pm 5,99$  мм рт.ст.; во 2-ю неделю –  $37,27 \pm 6,49$  мм рт.ст., и в 3-ю неделю –  $35,9 \pm 5,59$  мм рт.ст.) и избытка буферных оснований ВЕ ( $2,13 \pm 4,47$  ммоль/л;  $2,63 \pm 4,47$  ммоль/л и  $2,4 \pm 5,16$  ммоль/л соответственно), то можно судить, что алкалоз при ожоговой травме носил метаболический, выделительный характер, поскольку через ожоговые раны происходили потери Н<sup>+</sup>-ионов и кислых метаболитов. Активный гидрокарбонат у этих больных определялся на уровнях:  $27,25 \pm 4,42$  ммоль/л;  $26,4 \pm 4,54$  ммоль/л и  $26,1 \pm 4,61$  ммоль/л соответственно при ( $P < 0,05$ ).

Очевидно, имеют значения разные адаптационные возможности регуляции кислотно-щелочного равновесия у больных с термической травмой в отдельных возрастных группах. Анализ основных показателей КОС крови у больных разных возрастных групп не выявил заметного изменения КОС и электролитного состава крови в зависимости от возраста.

Другим основополагающим фактором развития дефицита Н<sup>+</sup>-ионов при ожоговой травме являлись нарушения электролитного обмена [10-13]. Нами установлено снижение концентрации внутриклеточного К<sup>+</sup> у выживших больных 2-й и 3-й групп –  $73,4 \pm 12,92$  ммоль/л и резкое снижение внутриклеточного К<sup>+</sup> у умерших тяжелообожженных –  $52,56 \pm 9,14$  ммоль/л (при  $p < 0,05$ ). В контрольной группе внутриэритроцитарный К<sup>+</sup> был равен  $88,29 \pm 4,575$  ммоль/л. Эффект трансминерализации электролитов может быть обусловлен как гипоксическим повреждением клеточных мембран и их энергозависимых ионных К/Na насосов, так и гипокалиемией в результате потерь ионов К<sup>+</sup> через ожоговые раны (табл. 2).

Дефицит внутриклеточного калия в организме приводит к внеклеточному алкалозу за счет частичного замещения внутриклеточного калия ионами водорода, так как существующий антагонизм между К<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup> с одной стороны и К<sup>+</sup> и Н<sup>+</sup> с другой – приводит к следующим перемещениям ионов через клеточные мембраны:  $3K^+ = 2Na^+ + H^+$ . Эти перемещения ионов не зависят от причины, изменившей рН крови (потерю ионов водорода через ожоговые раны), а связаны только с колебаниями его величины. Известно, что ионы К<sup>+</sup> и Н<sup>+</sup> конкурируют между собой и что секреция их зависит от сдвига кислотно-щелочного баланса: так алкалоз приводит к гипокалиемии, а гипокалиемия вызывает алкалоз (при нормальной функции почек). В тоже время, продуцируемое количество калия определяется наличием натрия – избыток натрия при нормальном рН крови приводит к гипокалиемии, которая вызывает алкалоз [3].

Регуляция КОС при ожоговой травме является сложным и многообразным процессом. Буферные и физиологические системы регуляции обеспечивают поддержание рН крови у ожоговых больных только при компенсированном алкалозе. Истощение и недостаточность буферных систем приводит к развитию декомпенсированных форм нарушений КОС и гибели больных. Кроме того, границы несовместимых с жизнью колебаний рН зависят не только от степени, но и от продолжительности смещения основных параметров КОС. Первичные отклонения в работе органов и систем при ожоговой болезни инициируют вторичные нарушения КОС, вовлекающие в процесс механизмы компенсации. Поэтому нередко трудно бывает определить первичные и компенсаторные изменения параметров КОС [3, 8, 10-13].

Мы считаем, что алкалоз при ожоговой травме носит метаболический, выделительный характер по причине значительных потерь Н<sup>+</sup>-ионов и кислых метаболитов



через ожоговые раны. Хронический дефицит  $H^+$ -ионов с истощением буферных систем требует дополнительных способов стабилизации кислотно-основного состояния крови, так как рН крови одна из самых точных констант гомеостаза с наименьшим коэффициентом вариабельности. Выявленные нами нарушения основных видов обмена у тяжелообожженных и нарастающий гиперкатаболизм отчасти может быть рассмотрен как компенсаторный процесс для уменьшения метаболического алкалоза, так как при гиперкатаболизме образуется большое количество кислых продуктов. И если учесть, что деятельность энзимов, обеспечивающих биохимические и физиологические реакции организма, резко угнетается при сдвиге КОС в сторону алкалоза, то некоторые процессы катаболизма можно расценивать как вторичные, стабилизирующие КОС за счет дополнительного образования  $H^+$ -ионов в организме.

Выявленные патогенетические изменения КОС и электролитного баланса во II и III периодах ожоговой болезни позволили нам усовершенствовать патогенетически обоснованное лечение тяжелообожженных. Основными принципами лечения этих больных являлось предупреждение нарушений КОС крови и внутриклеточной гипокалиемии. Коррекцию этих расстройств мы начинали сразу же после проведения противошоковой терапии. Назначались: донаторы водородных ионов (аминокислоты – инфезол); раствор аскорбиновой кислоты до 2-4 г/сутки, белковые препараты, обладающие амфолитными свойствами.

В этой связи становится понятным, что комплекс интенсивной терапии (ИТ) при ожоговой травме должен включать в себя оптимальное количество препаратов энергетического и пластического ряда, антиоксидантов и антигипоксантов, а также корректоров метаболического алкалоза и электролитных нарушений.

В остром периоде тяжелой ожоговой травмы для коррекции гиперкатаболизма применяли препараты для парентерального питания – инфезол 40 в дозе до 25 мл/кг/сутки, а также инфезол 100 в дозе до 2000 мг аминокислот/кг массы тела в течение 4-5 дней. Затем переходили на энтеральное питание, используя препараты фирмы Берлин Хеми, которое проводили в течение практически всего острого периода ожоговой травмы. Наряду с базовым препаратом «Берламин Модуляр» использовали также «Карнитин-Модуль», «МСТ-Модуль», «Протеин-Модуль». Старались поддерживать общий калораж в объеме до 3500-4000 ккал и выше.

Для улучшения энергетических и анаболических процессов нами применялись антигипоксанты и антиоксиданты. Препаратом выбора был «Реамбирин» 1,5% 400 мл/сутки в/в капельно. Входящая в его состав янтарная кислота стабилизирует кислотно-основной баланс, то есть метаболический алкалоз, являясь активным донором  $H^+$ -ионов. «Цитофлавин» применялся нами в случаях тяжелого нейротоксикоза, обусловленного ожоговой травмой, в дозе 10-20 мл/сутки на 200-400 мл 5-10% глюкозы в/в капельно. Курс лечения этими препаратами составлял 6-7 дней.

Для коррекции электролитных нарушений использовали растворы «Калия и магния аспарагинат» по 500 мл 1-2 раза в сутки, «Рингера», а также «Рингера-лактат» по 500 мл 1-2 раза в сутки.

Коррекцию нарушений КОС проводили под контролем соответствующих показателей. Предпочтение отдавали буферным растворам, тем самым повышали буферную емкость крови. Для коррекции метаболического алкалоза вводили препараты крови (альбумин, протеин, аминокислоты), фосфатный буфер (натрия фосфат 1,78 г + калия фосфат 0,55 г + дистиллированная вода 200 мл).

Коррекцию электролитных нарушений осуществляли за счет инфузий глюкозо-инсулин-калий-магниевых растворов. Дозы калия и магния определяли индивидуально с учетом концентрации  $K^+$  как в плазме, так и в эритроцитах, а также суточной потребности организма в катионах и повышенных потерь  $K^+$  с мочой при форсированном диурезе (до 8 г/сутки.) и через ожоговые раны. Количество вводимого КСИ 4% составляло от 1 до 3 мл/кг/сутки и зависело от площади ожоговых ран и тяжести ожоговой травмы. Инфузионную терапию с включением КСИ проводили ежедневно или через день в течение всего периода лечения тяжелообожженных до полной эпителизации ран или остаточных ожоговых ран площадью около 10% поверхности тела. Стоит отме-

тять, что препараты калия больные продолжали получать, несмотря на их нормальные показатели в плазме при адекватном диурезе не ниже 1000 мл в сутки.

На фоне коррекции водно-электролитных нарушений мы активно проводили мембранопротекторную и антигипоксантную терапию, направленную на борьбу с тканевой гипоксией, восстановление липидного бислоя мембран и восполнения энергодефицита клеток. В связи с этим, хороший эффект при лечении ожоговой травмы мы получили от использования реамберина по 400 мл/сутки, эссенциале-форте по 5-10 мл/сутки и липина (по 2-4 г/сутки внутривенно капельно и ингаляционно), обладающих антигипоксантными свойствами.

Пролонгированное применение этих препаратов позволило значительно улучшить эффективность проводимой интенсивной терапии больных с ожоговой травмой в стадиях токсемии и септикотоксемии. Достаточно быстро отмечалась положительная динамика у больных с ожоговой болезнью даже с прогностическим индексом более 125 ЕД. Об этом свидетельствовали данные объективного статуса и лабораторные показатели. Используемые методики позволяли своевременно корректировать нарушения КОС и водно-электролитные расстройства, что значительно улучшало репаративные процессы в ожоговых ранах и предотвращало генерализацию воспаления.

#### **Выводы.**

1. Ожоговая травма в стадиях токсемии и септикотоксемии сопровождается прогрессирующим снижением концентрации внутриэритроцитарного калия и дефицитом  $H^+$ -ионов, которые более выражены у обожженных с обширными площадями ожогов.

2. Метаболический трансминералогенный алкалоз при ожоговой травме развивается в результате потерь  $H^+$ -ионов через ожоговые раны и является первичным, что значительно ухудшает прогноз течения болезни по мере роста рН и прогностически неблагоприятен при декомпенсированных значениях рН крови.

3. Полученные результаты служат патогенетическим обоснованием коррекции КОС крови при лечении ожоговых больных с целью предотвращения развития декомпенсированного метаболического алкалоза и внутриклеточной гипокалиемии.

#### **Литература**

1. Абрамова, С. В. Кислотно-основное состояние крови в раннем восстановительном периоде при острой кровопотере на фоне ожога : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / С. В. Абрамова ; Морд. гос. ун-т им. Н. П. Огарева. – Саранск, 1997. – 17 с.
2. Атясов, Н. И. Лечение нарушений кислотно-основного состояния крови при ожоговой болезни : учеб. пособие / Н. И. Атясов. – Саранск : Изд-во Морд. ун-та, 1985. – 88 с.
3. Братусь, В. Д. Интенсивная терапия в неотложной хирургии / В. Д. Братусь, Ю. П. Бутылин, Ю. Л. Дмитриев. – Киев : Здоров'я, 1980. – 270 с.
4. Газин, И. К. Кислотно-основное состояние и кислородный бюджет крови с использованием волекама и озонотерапии : эксперим. исслед. : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / И. К. Газин ; Морд. гос. ун-т им. Н. П. Огарева. – Саранск, 1998. – 18 с.
5. Елисеева, Л. П. Водно-электролитный баланс в раннем восстановительном периоде при острой кровопотере на фоне ожога : эксперим. исслед. : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Л. П. Елисеева ; Морд. гос. ун-т им. Н. П. Огарева. – Саранск, 1998. – 17 с.
6. Жалко-Титоренко, В. Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние в норме и при патологии / В. Ф. Жалко-Титоренко. – Киев : Здоров'я, 1989. – 197 с.
7. Физиология водно-солевого обмена и почки / Д. А. Бабарыкин, Л. Н. Иванова, Ю. В. Наточин [и др.] ; отв. ред Ю. В. Наточин ; РАН, Отд-ние физиологии. – СПб : Наука, 1993. – 576 с : ил. – (Основы соврем. физиологии).
8. Рут, Г. Кислотно-щелочное состояние и электролитный баланс / Г. Рут ; пер. с англ. В. Г. Николаева ; под ред. Р. Е. Кавецкого. – М. : Медицина, 1978. – 118 с.
9. Фролов, Б. А. Физиология и патология кислотно-основного состояния / Б. А. Фролов. – М. : Медицина, 1998. – 260 с.
10. Анестезиология : авт. пер. с укр. : в 5 т. / ред.: В. И. Черний, Р. И. Новикова. – Киев : Здоров'я, 2004. – Т. 1 : Клиническая физиология и патофизиология для анестезиологов. – 343 с. : рис., табл.



11. Acute acidosis inhibits liver amino acid transport: no primary role for the urea cycle in acid-base balance / L. Boon, P. J. Blommaart, A. J. Meijer [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267, № 6, pt 2. – P. F1015-1020.
12. Bersin, R. M. Primary lactic alkalosis / R. M. Bersin, A. Arieff // *Amer. J. Med.* – 1988. – Vol. 85, № 6. – P. 867-871.
13. Docherty, G. E. Alkalosis and not acidosis accompanies early hyperkalaemia during haemorrhagic shock in cats / G. E. Docherty, B. R. Mackenna, A. Sokari // *J. Physiol.* – 1987. – Vol. 392, suppl. : Proceedings of the Physiological Society, 7-8 November, 1986. – P. 95.

## **HOMEOSTASIS STATE AND ABILITY OF ITS ABNORMALITIES CORRECTION OF PATIENTS WITH SEVERE BURNING INJURY**

**A. P. Grigorenko<sup>1</sup>**  
**V. F. Kulikovskiy<sup>1</sup>**  
**U. A. Hoschenko<sup>1</sup>**  
**S. U. Kuprin<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Belgorod  
State University*

<sup>2)</sup> *Regional clinical hospital  
St. Ioasafa, Belgorod*

*e-mail: A\_grigorenko@bsu.edu.ru*

Analysis of results of the exploration of biological predictors of blood acid-base composition (ABC), electrolytes concentration in the plasma and erythrocytes of 77 patients with severe burning injury showed that burning injury in the stage of toxaemia and septicemia is attended by a distinct reduction of potassium in erythrocytes and H<sup>+</sup> ions deficit. These changes were more pronounced of patients with more extensive burn. The received results are pathogenetic substantiation for the correction of blood ABC during burn patients treatment to prevent the decompensated metabolic alkalosis progress.

Key words: burns, electrolytic derangements, acid-base balance, endoglobular potassium, medical treatment.

## КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА И ЭНАЛАПРИЛА В РЕГУЛЯЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**О.И. Шушляпин<sup>1</sup>**  
**М.А. Тучинская<sup>1</sup>**  
**Л.Г. Кононенко<sup>2</sup>**  
**Л.В. Сапричева<sup>3</sup>**

<sup>1)</sup> Харьковский национальный  
медицинский университет

<sup>2)</sup> Международный центр  
многоцентровых исследований,  
г. Харьков

<sup>3)</sup> Городская больница №27,  
г. Харьков

e-mail: oleg\_shu@rambler.ru

Обследовано 46 больных с сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС: постинфарктным кардиосклерозом и некоторыми проявлениями метаболического синдрома. Результаты исследований свидетельствовали о том, что пентоксифиллин ретард (400 мг в сутки по схеме снижения дозы) в сравнении с контрольной группой 12 чел., получавших АТФ–лонг + дигоксин + индапамид, так и в комбинации с эналаприлом малеатом у 10 больных в дозе 20 мг в сутки, что позволило корректировать дисбаланс в системе провоспалительных цитокинов в сторону их снижения. Были также отмечены изменения клинического состояния с переводом III функционального класса во II функциональный класс сердечной недостаточности, а также наблюдалось снижение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов с ростом фракции выброса и увеличением толерантности к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: пентоксифиллин, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, метаболический синдром, цитокины, гемодинамические расстройства.

**Введение.** Сердечная недостаточность (СН) проявляется комплексом синдромов в виде гемодинамических расстройств, непереносимости физических нагрузок, ухудшения качества жизни и уменьшения её продолжительности. В основе развивающихся патологических изменений лежат нарушения нейроэндокринной регуляции, приводящие к увеличению расходом миокарда энергии и повышения его потребности в кислороде, стимуляции ремоделирования ЛЖ и сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции на фоне гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовых систем. Дополнительным фактором прогрессирования СН является повышение в плазме крови провоспалительных цитокинов, усугубляющих дисфункцию ЛЖ. Иммунная система и системное воспаление при СН связано с неспецифической активацией макрофагов и моноцитов в плазме и межклеточной жидкости с увеличением интерлейкинов – ИЛ-1альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-6 и ФНО-альфа. Провоспалительные цитокины определяют ускоренность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования степени апоптоза и активации свободнорадикального окисления с инактивацией оксида азота в эндотелии [2].

Механизм реализации клинико-гемодинамического влияния провоспалительных цитокинов при СН характеризуется отрицательным инотропным эффектом, ремоделированием сердца (необратимой дилатации полостей и гипертрофией миокарда), нарушением эндотелий-зависимой дилатации артериол, усилением процесса апоптоза кардиомиоцитов [5, 6].

Присоединение к СН метаболического синдрома – комплекса взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, нарушений регуляции артериального давления и функций эндотелия, механизм развития которых обусловлен снижением чувствительности тканей к инсулину и развитием инсулинорезистентности, что в целом отягощает течение и прогноз при СН и требует верификации указанных нарушений и их коррекции [1].

«Цитокиновая» модель СН предусматривает возможность эффективного воздействия на ход основного заболевания с некоторыми проявлениями метаболического синдрома и применением нового класса лекарственных средств – ингибиторов синтеза ФНО-альфа – пентоксифиллина, веснариона и этанерцепта. Применение пентокси-



филлинпа увеличивает содержание внутриклеточного цАМФ, предотвращает тансрипцию ФНО-альфа.

В этой связи важна оценка различных лекарственных схем, в которые входит пентоксифиллин, а также проведение целенаправленных подходов в лечении СН, обусловленных ИБС (диффузный и постинфарктный кардиосклероз на фоне сахарного диабета II типа, артериальная гипертензия и дислипидемия). Такой подход позволит определить критерии эффективности патогенетической терапии на основе учета показателей гемодинамики, влияния иммуномодуляторов и нейрогормонов, как маркеров развития и прогрессирования СН до и после лечения.

Улучшение диагностики и лечения больных СН, обусловленной диффузным и постинфарктным кардиосклерозом на фоне ведущих проявлений метаболического синдрома (сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, дислипидемия) с изучением структурно-функциональных особенностей ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ с учетом нарушений в нейро-гормональном и иммуновоспалительном статусе, а также коррекции указанных нарушений с подбором курсовой терапии пентоксифиллин-ретарда в сравнении с АТФ-лонгом, индапамидом и дигоксином, как в традиционном сочетании, так и в комбинации с ИАПФ – эналаприлом.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 46 больных СН, обусловленной ИБС: постинфарктный кардиосклероз с признаками дислипидемий у больных с сахарным диабетом II типа как одним из ведущих проявлений метаболического синдрома. Диагноз метаболического синдрома устанавливался при установлении следующих основных критериев: гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, сахарного диабета II типа с определением глюкозы глюкооксидазным методом, общего холестерина и триглицеридов ферментативным методом в сыворотке крови.

Обследование включало клинико-лабораторные, инструментальные (эхокардиография, мониторинг АД и Холтеровское мониторирование, велоэргометрия), рентгенологические исследования, проведенные для верификации диагноза. Уровень провоспалительных цитокинов, концентрация альдостерона, определяли иммуноферментным методом, липидный спектр крови – пероксидазным методом, исследование инсулина крови – радиоиммунологическим методом и проводился тест толерантности к глюкозе. Эффекты медикаментозной терапии оценивались при курсовой терапии по истечении 4-6 недель после проведенных исследований.

Некоторые клинико-инструментальные исследования представлены в табл. 1.

**Результаты и их обсуждение.** Основной принцип лечения СН пентоксифиллином-ретардом осуществлялся нами в дозе 400 мг/сут. и происходил на фоне традиционного лечения мочегонными (индапамид) и/или в сочетании с эналаприлом в дозе 20 мг/сут.

Сравнение показателей ремоделирования у больных СН, обусловленных ИБС на фоне метаболического синдрома в зависимости от величин фракции выброса (ФВ) показали, что её снижение менее 40% приводило к ремоделированию ЛЖ, носившего адаптивный характер. Начальные изменения снижения показателей кардиогемодинамики были связаны с гипертрофией миокарда и при присоединении к ним высокого АД на фоне сахарного диабета и выявленных дислипидемий приводило к прогрессированию миокардиальной дисфункции у больных со II и III функциональным классом СН (ф.к.). Эти полученные данные дают возможность правильно оценить клиническое состояние и прогноз заболевания больных с СН, а наличие метаболического синдрома, включающего сахарный диабет II типа, дают представление о зависимости поражения сердца от степени выраженности нарушенной фракции выброса и функционального класса СН по данным инструментальных методов исследования (табл. 1), что в целом дает основание к назначению правильной и патогенетически обоснованной комплексной терапии с позитивным ее влиянием как на гемодинамику, так и на нейрогормоны, цитокины и липидный спектр крови.

Сравнение показателей гемодинамики у больных II ф.к. СН с III ф.к. свидетельствовали о более тяжелом течении СН с проявлениями сахарного диабета II типа. При наличии сахарного диабета II типа у больных с III ф.к. СН возрастали показатели

ФНО-альфа и ИЛ-1бета по сравнению с СН II ф.к., что указывало на прогрессирование ремоделирования миокарда при наличии гипертрофии миокарда и дилатации ЛЖ у больных со сниженной ФВ менее 40%.

Таблица 1

**Характеристика больных СН с ведущими проявлениями метаболического синдрома с и без сердечной недостаточности**

Характеристики исследуемых больных	Больные с СН (46)	Больные без СН (12)
Вес тела (кг)	74,6±10	79,1 ± 12, 2
Число сердечных сокращений (ударов в 1 мин)	84±18	67±10
АД систолическое (мм. рт. ст)	116±25	135±23
ЛЖ фракция выброса (%)	39±21	54±12
Сердечный индекс (л/мин <sup>-1</sup> м <sup>-2</sup> )	2,4±0,6	2,5±0,4
Расстояние при 6-ти минутной ходьбе (м)	309±140	464±131
Глюкоза (ммоль/л)	7,8±0,4	5,5±0,3
Свободные жирные кислоты (мкмоль/л)	596±292	469±143

У больных сахарным диабетом II типа возрастной группы старше 60 лет отмечено выраженное нарушение гемодинамики и геометрии миокарда ЛЖ с увеличением его массы на фоне повышения ФНО-альфа и ИЛ-1бета и как ведущим проявлением метаболического синдрома по данным ЭхоКГ развились преимущественно варианты концентрической гипертрофии ремоделирования ЛЖ и отчасти эксцентрической гипертрофии.

Иммунорезистентность у больных с метаболическим синдромом при наличии СН на фоне дислипидемий и нарушением толерантности к глюкозе с наличием активного цитокинового и нейрогуморального статуса представляют единую цепь нарушения морфофункциональной структуры ЛЖ, приводя к прогрессированию СН.

Уровни ФНО-альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-6, ИЛ-1альфа были повышены до лечения больных СН. После лечения пентоксифиллином отмечалось достоверное снижение цитокинов у больных СН II ф.к.; в тоже время при III ф.к. с ведущими проявлениями метаболического синдрома отмечено снижение провоспалительных цитокинов и особенно ФНО-альфа, будучи наиболее статистически достоверным (табл. 2).

У больных с СН создаются условия механической перегрузки миокарда и активация макрофагов, которые продуцируют и экскретируют ФНО-альфа и ИЛ-1бета, что, в свою очередь, способствует гипертрофии миокарда ЛЖ с проявлением кардиодепрессивных эффектов [3].

При этом определенную роль при СН играют нейроромоны, которые вызывают морфологические изменения в миокарде и стимулируют цитокинез. Так, альдостерон по-разному способствует развитию и прогрессированию СН, обусловленной ИБС. Возрастание в крови нейроромонов, в целом, вызывают систолическую дисфункцию, а сам интрамиокардиальный альдостерон, стимулирующий синтез коллагена и пролиферацию фибробластов в миокарде посредством активации локальных рецепторов минералокортикоидов, способствует ремоделирования ЛЖ [4].

Влияние нейромодулирующей терапии в зависимости от ЭХОкардиографических показателей, в частности ФВ, а также уровней цитокинов и альдостерона исследовались в зависимости от того, насколько ФВ была меньше или больше 40%. При лечении СН, обусловленной ИБС: диффузного и постинфарктного кардиосклероза с некоторыми ведущими проявлениями метаболического синдрома (дислипидемии, сахарный диабет II типа с нарушением толерантности к глюкозе, ожирение и артериальная гипертензия) при ФВ больше 40% (80% исследуемых анализируемой группы боль-



ных) пентоксифиллин и/или эналаприл в течении 4-6 недель способствовали достоверному снижению альдостерона на 20%. У больных с ФВ меньше 40% (20% больных) не отмечалось существенной динамики морфофункциональных показателей при незначительном снижении цитокиновой активности, ХС ЛПНП и альдостерона, что является следствием дезадаптивного ремоделирования и тяжести исходных поражений миокарда.

Таблица 2

**Показатели концентрации цитокинов (пг/мл) при СН, обусловленной ИБС: диффузный и постинфарктный кардиосклероз с ведущими проявлениями метаболического синдрома до и после лечения пентоксифиллином и/или эналаприлом**

Цитокины	СН II ф.к. до лечения	СН II ф.к. после лечения	СН III ф.к. до лечения	СН III ф.к. после лечения
ФНО-альфа	98,2±6,1	70,2±3,5**	99,2±5,3	58,4±4,8**
ИЛ-1 бета	27,8±3,1	20,2±5,8	39,7±3,4	28,6±3,8*
ИЛ-1 альфа	28,2±2,8	21,2±3,8	35,7±4,2	26,5±3,5*
ИЛ-6	39,4±4,1	27,2±4,6**	43,2±2,9	29,2±2,4**

*Примечание:* – \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$  по сравнению с показателями цитокинов до и после лечения.

Таким образом, целенаправленное применение патогенетического лечения пентоксифиллином и/или эналаприлом у больных СН, обусловленной диффузным и постинфарктным кардиосклерозом с ведущими проявлениями метаболического синдрома и способствовали нормализации цитокинового и нейромедиаторного звена патологического процесса, углеводного и липидного обмена со снижением степени инсулинорезистентности при регрессии нарушенного ремоделирования и уменьшении клинических и гемодинамических проявлений СН (табл. 3).

Таблица 3

**Некоторые клинические и гемодинамические корреляции с иммуновоспалительными показателями – цитокинами**

Показатели	ФНО-альфа	ИЛ-6
Нью-Йоркская классификация СН: II ф.к. и III ф.к.	+ 0,36*	+ 0,66**
Преодоление дистанции при 6-ти минутной ходьбе	- 0,37*	- 0,52**
Систолическое АД	- 0,12	- 0,43*
ФВ ЛЖ	- 0,24*	- 0,39*

*Примечание:* – \* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,001$  по сравнению с показателями до и после лечения.

Приведенные исследования показали, что пентоксифиллин является эффективным и безопасным препаратом для лечения метаболического синдрома у больных с СН, вызванной ИБС: диффузным и постинфарктным кардиосклерозом. У больных, которые лечились пентоксифиллином в сочетании с эналаприлом была отмечена положительная клиническая динамика состояния больных с СН и её перевода с III ф.к. во II ф.к. Отмечено снижение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ с возрастанием ФВ, увеличением толерантности к физическим нагрузкам. Сочетание пентоксифиллина с эналаприлом снижали активность ФНО-альфа и ИЛ-6 к концу 4-6 недель терапии.

Провоспалительные цитокины и нейrogормоны, влияющие на дисфункцию ЛЖ и его ремоделирование, являются одним из важных биохимических механизмов, ответственным за развитие СН, обусловленной ИБС, обусловленной диффузным и постинфарктным кардиосклерозом на фоне метаболического синдрома, тем самым опре-



деляя особенность проявлений и течения гемодинамических и клинических её проявлений и, естественно, требуя новых подходов в ее лечении, выбора новых критериев эффективности лечения и прогноза.

**Выводы:**

1. У больных с СН, обусловленной диффузным и постинфарктным кардиосклерозом, с метаболическим синдромом, повышены концентрации провоспалительных цитокинов: ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-1бета и ИЛ-1альфа.
2. Показатели провоспалительных цитокинов повышены в зависимости от функционального класса СН.
3. Обнаружены клинические и гемодинамические корреляции с цитокинами – ФНО-альфа и ИЛ-6.
4. Под влиянием терапии пентоксифиллином и/или эналаприлом, как модуляторами иммуновоспалительного ответа происходило достоверное уменьшение провоспалительных цитокинов четырех групп, что подтверждает роль цитокинов в патогенезе прогрессирования СН у больных диффузным и постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с ведущими проявлениями метаболического синдрома.

**Литература**

1. Мітченко, О.І. Метаболічний синдром та дисліпідемії / О.І. Мітченко // Нова медицина – 2003 – № 4(9) – С. 42-44.
2. Руденко, Л.В. Актуальные проблемы застойной сердечной недостаточности / Л.В. Руденко // Український медичний часопис – 1998 – № 4(6) – С. 43-47.
3. Серкова, В. Роль цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности: новые аспекты патогенеза и лечения / В. Серкова // Ліки України – 2004 – № 6 (83) – С. 65-67.
4. Lomi, J. Haemodynamic, neuroendocrine and metabolic correlates of circulating cytokine concentrations in congestive heart failure / J. Lomi, H. Naveri. // Eur. Heart J. – 1997 – v. 18 – P. 1620-1625.
5. Kan, H. Interaction between cytokines and neurohumoral system in the failing heart / H. Kan, M.S. Finkel // Heart Failure Rev. – 2001 – vol. 6 (2) – PP/ 119-127.
6. Tendere, M. TNF- alfa in pts with chronic heart failure is not only a proinflammatory cytokines / M. Tendere, H Wisocki // Europ. Heart J. – 1999 – v. 20 – PP. 1445-1446.

**KEY ROLE OF PENTOXIFYLLINE AND ENALAPRIL IN ADJUSTING OF PROINFLAMMATORY EFFECTS OF CYTOKINES IN CARDIAC INSUFFICIENCY WITH METABOLIC SYNDROME**

**O.I. Shushlyapin<sup>1</sup>**  
**M.A. Tuchinskaya<sup>1</sup>**  
**L.G. Kononenko<sup>2</sup>**  
**L.V. Sapricheva<sup>3</sup>**

<sup>1)</sup> *Kharkov nationale medical university*

<sup>2)</sup> *International Centre for multicenter studies, Kharkov*

<sup>3)</sup> *Municipal hospital 27, Kharkov*

*e-mail: oleg\_shu@rambler.ru*

46 patients with cardiac insufficiency: heart post-attack cardiosclerosis and metabolic syndrome were examined. The results of research showed that pentoxifylline (400 mg/daily with further dosage decreasing) by comparison to the control group of ATF-long+ digoxine+indopamide, and their combination with enalapril in the dosage of 20 mg/daily allows to correct disbalance in system of proinflammatory cytokines toward their decline. Positive dynamics of the clinical state was marked – from the translation from III functional class (f.cl.) to II f. cl. of cardiac insufficiency. The decline of systolic and diastolic volumes is marked with increasing of fraction of cardiac output and tolerance of exercise stress.

Key words: pentoxifylline, ischemic heart disease, cardiac insufficiency, metabolic syndrome, cytokines, haemodynamic disorders.



## КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ\*

**В.А. Хархардина<sup>1</sup>**  
**А.В. Землянский<sup>1</sup>**  
**С.П. Алферова<sup>2</sup>**  
**Ж.Ю. Чефранова<sup>3</sup>**  
**Н.И. Жернакова<sup>3</sup>**  
**Т.А. Макотрова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Филиал страховой компании  
ЗАО «МАКС-М»  
в Белгородской области

<sup>2</sup>Областная клиническая  
больница Святителя Иоасафа,  
г. Белгород

<sup>3</sup>Белгородский  
государственный  
университет

e-mail: [Chefranova@bsu.edu.ru](mailto:Chefranova@bsu.edu.ru)

В данном исследовании проводилась оценка качества медицинской помощи (КМП) пациентам с гипертонической болезнью в поликлиниках, стационарах и дневных стационарах в I квартале 2009 г. – учреждениях здравоохранения Белгородской области. Выборка для проведения экспертизы составила 1309 случаев лечения в поликлинике, 737 – в стационаре и 754 – в дневном стационаре. Исследование проводилось с использованием автоматизированной технологии экспертизы (АТЭ) качества медицинской помощи. Согласно данным анализа количественных показателей КМП, установлено: преобладание случаев ненадлежащего КМП на всех этапах медицинской помощи (в среднем 80%); высокий риск врачебных ошибок (5,70) на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения; наиболее значимые врачебные ошибки выявлены на этапах оказания стационарозамещающей и стационарной медицинской помощи – 0,75 и 0,74 соответственно. КМП при ГБ является ненадлежащим, для его улучшения требуются меры общего характера, направленные на все этапы оказания помощи больным с ГБ.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, гипертоническая болезнь.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, как в Российской Федерации, так и в Белгородской области. Это обусловлено широким распространением данного заболевания. Так, общая заболеваемость болезнями, характеризующимися повышенным артериальным давлением в Белгородской области увеличилась за период с 2001 г. в 2 раза и составила 12853,7 на 100 000 взрослого населения в 2008 г. Кроме того, АГ является важнейшим фактором риска (ФР) основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), главным образом определяющих высокую смертность.

**Целью экспертизы** являлась оценка качества медицинской помощи (КМП) пациентам с гипертонической болезнью в поликлиниках, стационарах и дневных стационарах в I кв. 2009г. в учреждениях здравоохранения Белгородской области.

**Перед экспертами были поставлены следующие вопросы, явившиеся задачами исследования:**

1. Какие типичные врачебные ошибки допускаются при оказании помощи пациентам с гипертонической болезнью в стационарах, поликлиниках и дневных стационарах?
2. Выявленные врачебные ошибки привели к негативным следствиям для состояния пациентов и ресурсов здравоохранения?
3. На каком этапе оказания медицинской помощи допускаются наиболее значимые врачебные ошибки?

**Этапы и материалы исследования.** Для исследования КМП отобраны случаи оказания медицинской помощи пациентам с гипертонической болезнью (подгруппы диапазона I10 – I13.9 (коды МКБ-10): в условиях стационара, поликлиники и дневного стационара.

\* Аналитическая ведомственная целевая программа «Развитие научного потенциала высшей школы» №2.2.3.3./3774 «Сохранение здоровья студентов в инновационной образовательной системе университета»/

Выборка для проведения экспертизы составила 1309 случаев лечения в поликлинике, 737 – в стационаре, и 754 – в дневном стационаре. Таким образом, общий объем выборки для экспертизы составил 2800 случаев оказания помощи или 3% от генеральной совокупности. В анализируемую группу включены случаи оказания помощи пациентам в поликлиниках, стационарах и дневных стационарах 40 ЛПУ области.

**Характеристика технологии экспертизы КМП, основные понятия и термины, методы обработки данных.** Исследование проводилось с использованием Автоматизированной технологии экспертизы (АТЭ) качества медицинской помощи. АТЭ представляет собой комплекс, состоящий из программных средств, формализованного языка экспертизы и его семантического словаря, терминологического и понятийного аппарата КМП [4, 5, 6].

*Компоненты КМП* – в соответствии с рекомендациями экспертной группы ВОЗ (1983 г.) и принятым определением КМП, к компонентам КМП относятся: выполнение медицинских технологий, риск для пациента от оказания неквалифицированной помощи, оптимальность использования ресурсов и удовлетворенность потребителей медицинской помощи.

*КМП больным гипертонической болезнью (ГБ)* – свойство процесса взаимодействия врача и пациента, страдающего ГБ, обусловленное способностью профессионала выполнять медицинские технологии диагностики и лечения ГБ, снижать риск прогрессирования имеющегося у пациента заболевания (ГБ) и возникновения нового патологического процесса (ОИМ, ОКС, СтН, КС и др.), оптимально использовать ресурсы диагностики, лечения, кадрового потенциала и бюджетных и внебюджетных средств ЛПУ и обеспечивать удовлетворенность потребителей (включая пациентов) при их взаимодействии с больницами, оказывающими медицинскую помощь при ГБ.

*Врачебная ошибка (ВО)* – это объективно неправильное действие или бездействие врача, которое способствовало или могло способствовать увеличению или не снижению риска прогрессирования имеющегося у пациента заболевания, возникновения нового патологического процесса, неоптимальному использованию ресурсов медицины и неудовлетворенности потребителей медицинской помощи.

*Негативные следствия ВО.* Аргументация экспертных суждений о ВО осуществляется путем описания их негативных следствий для состояния компонентов КМП, которые определяют значимость ВО.

*Количественные характеристики КМП.* Для характеристики состояния отдельных компонентов КМП в АТЭ используются количественные показатели КМП: риск возникновения ВО, риск ухудшения состояния пациентов, риск социально значимого ухудшения состояния пациентов, риск неоптимального использования ресурсов. Данные показатели представляют собой количество ВО, негативных следствий ВО для состояния пациента, социальных ресурсов, ресурсов здравоохранения в расчете на 1 случай оказания помощи соответственно.

*Надлежащее КМП и классы ненадлежащего КМП.* Согласно применяемой классификации, к надлежащему КМП относятся случаи, в которых отсутствуют ВО, негативно влияющие на компоненты КМП и искажающие информацию об их состоянии.

Мнения экспертов основывались на требованиях приказов Минздравсоцразвития РФ от 22.11.2004 г. №254 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с артериальной гипертонией» для амбулаторно-поликлинической помощи и от 13.06.2007 г. №419 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным эссенциальной первичной артериальной гипертензией (при оказании специализированной помощи)» для стационарной помощи, а также на Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии третьего пересмотра, утвержд [1, 2, 3].

**Результаты и обсуждение данных на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2008 г.** При анализе показателей КМП отмечена приблизительно одинаковая структура КМП при оказании медицинской помощи пациентам с гипертонической болезнью на всех этапах оказания помощи – в поликлинике, стационаре и дневном стационаре (рис. 1).

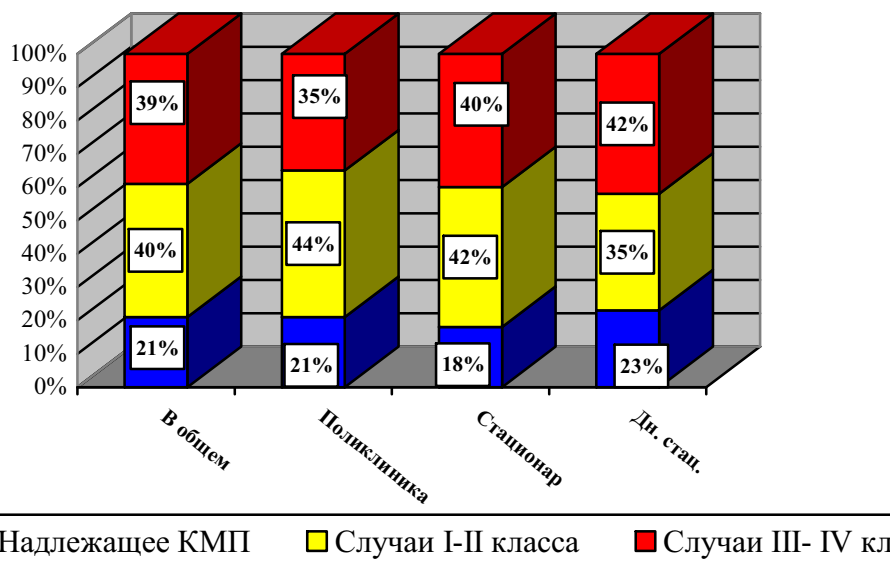


Рис. 1. Структура качества медицинской помощи при гипертонической болезни

Как следует из рисунка 1, случаи медицинской помощи надлежащего качества зарегистрированы в среднем в 21% от общего количества экспертиз.

В среднем в 40% случаев эксперты регистрировали негативные следствия врачебных ошибок, приведших к неоптимальному использованию ресурсов здравоохранения и искажению информации о состоянии лечебно-диагностического процесса (I – II класс неадекватного качества). Наибольшая доля таких ошибок отмечена на этапе амбулаторно-поликлинического лечения (44%).

Случаи, в которых наиболее значимыми являются ВО, оказавшие негативное влияние на состояние пациента и использование ресурсов здравоохранения, зарегистрированы экспертами в среднем в 39%. При этом большая часть таких ошибок (42%) допущена на этапе стационарозамещающей помощи (42%).

Социально-значимые врачебные ошибки во всей экспертной выборке не зарегистрированы.

Анализ количественных показателей состояния отдельных компонентов КМП (рисков) представлен в таблице.

Таблица

**Количественные показатели состояния отдельных компонентов качества медицинской помощи при гипертонической болезни**

Количественные показатели КМП	В общем	Поликлиника	Стационар	Дневной стационар
Риск возникновения врачебных ошибок	4,47	5,70	2,94	3,82
Риск ухудшения состояния пациентов	0,70	0,60	0,74	0,75
Риск неоптимального использования ресурсов	3,25	4,34	2,34	2,82

Как следует из таблицы, риск возникновения ВО наиболее высокий при оказании медицинской помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе – 5,70. Риск ухудшения состояния пациентов выше при оказании стационарной и стационарозамещающей помощи – 0,74 и 0,75 соответственно. Наиболее неоптимально использовались ресурсы на амбулаторном этапе лечения – 4,34.

Согласно данным анализа количественных показателей КМП установлено:

- а) преобладание случаев ненадлежащего КМП на всех этапах медицинской помощи (в среднем 80%);
- б) высокий риск врачебных ошибок (5,70) на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения;
- с) в 39% случаев врачебные ошибки оказывали негативное влияние на состояние пациентов;
- д) наиболее значимые врачебные ошибки выявлены на этапе оказания стационарозамещающей и стационарной медицинской помощи – 0,75 и 0,74 соответственно.

Анализ ошибок, допущенных при гипертонической болезни, свидетельствует о том, что в их структуре преобладали сбора информации о пациенте (в среднем 76%). Ошибки лечения составили 17%. Ошибки диагноза и обеспечения преемственности в структуре экспертных замечаний составили 5% и 2% соответственно (рис. 2).

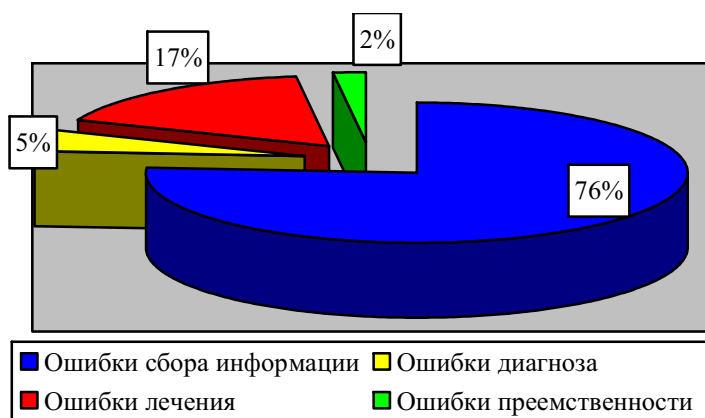


Рис. 2. Структура врачебных ошибок при гипертонической болезни.

**Ошибки сбора информации.** Ошибки сбора информации за анализируемый период составили в среднем 3,36 ошибок на 1 случай медицинской помощи. Наибольшее количество ошибок сбора информации зарегистрировано при анализе амбулаторно-поликлинической помощи (4,84), меньше – при экспертизе стационарных случаев медицинской помощи – 1,68.

Среди ошибок сбора информации преобладали ошибки лабораторной и инструментальной диагностики – 1,38 и 0,68 соответственно. Замечания по непосредственным исследованиям (расспрос пациентов и физикальные исследования) составили 1,82.

Среди замечаний по лабораторному обследованию зарегистрированы повторяющиеся на всех этапах лечения ВО, обусловленные невыполнением анализа крови на сахар, креатинин, КФК, холестерин, триглицериды, мочевины и мочевую кислоту, общего анализа крови и мочи.

Из ошибок инструментального обследования чаще всего регистрировались ошибки, обусловленные невыполнением мониторинга ЭКГ для оценки прогноза течения заболевания и диагностики нарушений ритма; ЭхоКГ при наличии имеющейся сердечной недостаточности; при показаниях не проводились УЗИ почек, щитовидной железы и др.

Указанные замечания по лабораторным и инструментальным методам исследования высказывались экспертами в целях оценки наличия или отсутствия факторов риска (ФР), поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС).

Имели место случаи, когда не проводилось определение уровня АД в динамике, что является важным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения.



Ошибки, обусловленные не проведенными консультациями специалистов (кардиолога, уролога, эндокринолога и др.) составили 0,45 на 1 случай медицинской помощи, что затруднило оценку основного и сопутствующего диагноза.

Чаще всего замечания экспертов были обусловлены недостаточно информативным описанием жалоб и анамнеза болезни, необходимых для обоснования установленного диагноза ГБ. Наличие ошибок такого рода в большинстве проанализированных медицинских документов не позволяло экспертам высказать мнение о правильности установленного врачом диагноза.

*Ошибки диагноза.* Типичной ошибкой являлось установление диагнозов, не подтвержденных данными расспроса и обследования, которые эксперты не могли изменить из-за отсутствия необходимой информации. В основном замечания касались необоснованности установленной стадии и риска ГБ. В диагнозе сопутствующего заболевания не всегда указывалась имеющаяся патология (сахарный диабет, ИБС, МКБ, анемия и др.) Ошибки диагноза, которые составляли 0,26 ошибок на 1 случай, затрудняли или делали невозможной оценку обоснованности проводимого лечения и тактических мероприятий.

*Ошибки лечения.* Ошибки лечения составили 0,76 ошибок на 1 случай и главным образом были обусловлены отсутствием назначений ингибиторов АПФ и диуретиков, не назначением гиполипидемических препаратов при выявленной гиперхолестеринемии и гиперлипидемии, а также антиагрегантных препаратов при наличии у пациентов ИБС и транзиторных ишемических мозговых атак.

В ряде случаев не проводилась коррекция медикаментозной терапии при ГБ, не проводилось лечение сопутствующей патологии.

Допущенные ошибки обуславливали недостаточно эффективное лечение имеющихся у пациентов ГБ, ИБС, сахарного диабета, ХСН и оказывали негативное влияние на состояние пациентов.

Количество негативных следствий для состояния пациентов составило 0,70 на один случай.

Перерасход ресурсов фармакотерапии был обусловлен назначением не показанных препаратов: рибоксина, ревалгина, 5% глюкозы, мезима и др. Устранение ошибок подобного рода предоставляет возможность экономии средств, необходимых для адекватного лечения больных с АГ.

*Ошибки обеспечения преемственности.* Замечания по обеспечению преемственности регистрировались экспертами значительно реже, чем ошибки других этапов врачебного процесса, их количество составило 0,07 ошибок на один случай. Среди них типичным замечанием является отсутствие достаточно полных рекомендаций по обследованию и лечению пациентов на амбулаторном этапе, в частности, по соблюдению гипохолестериновой диеты при наличии дислипидемии по лабораторным данным.

Анализ стандартизованных показателей КМП при ГБ, рассчитанных с учетом вклада каждого вида медицинской помощи в общую структуру ГБ, позволяет сделать общее заключение.

В структуре КМП при ГБ преобладали случаи ненадлежащего качества (80%), среди которых половину занимали случаи с ошибками, оказывающими негативное влияние на состояние пациентов (в среднем 40%).

При сопоставлении интегрированных (нормированных) показателей КМП на разных этапах медицинской помощи установлено, что при оказании амбулаторно-поликлинической помощи показатели КМП хуже, чем при других видах медицинской помощи (рис. 3).

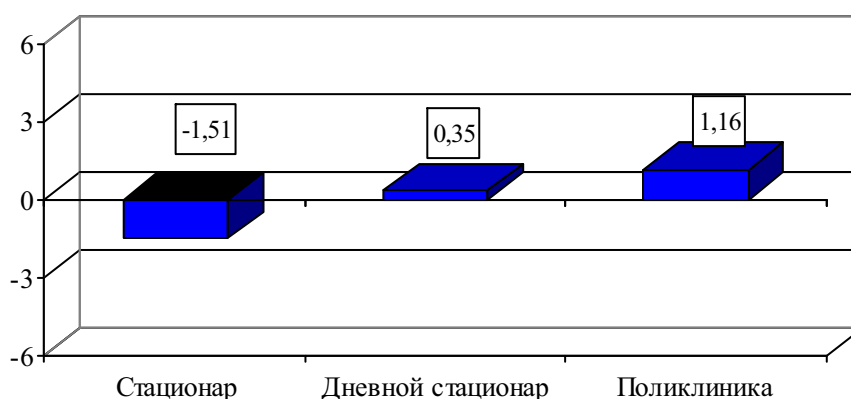


Рис. 3. Нормирование количественных показателей КМП при ГБ (стационар, дневной стационар, поликлиника) в 2009 г.

Однако в целом представленные данные показывают, что принципиальной разницы между состоянием КМП при отдельных видах медицинской помощи нет. Указанное обстоятельство позволяет предположить, что причины ненадлежащего КМП носят системный характер и являются общими для всех этапов медицинской помощи.

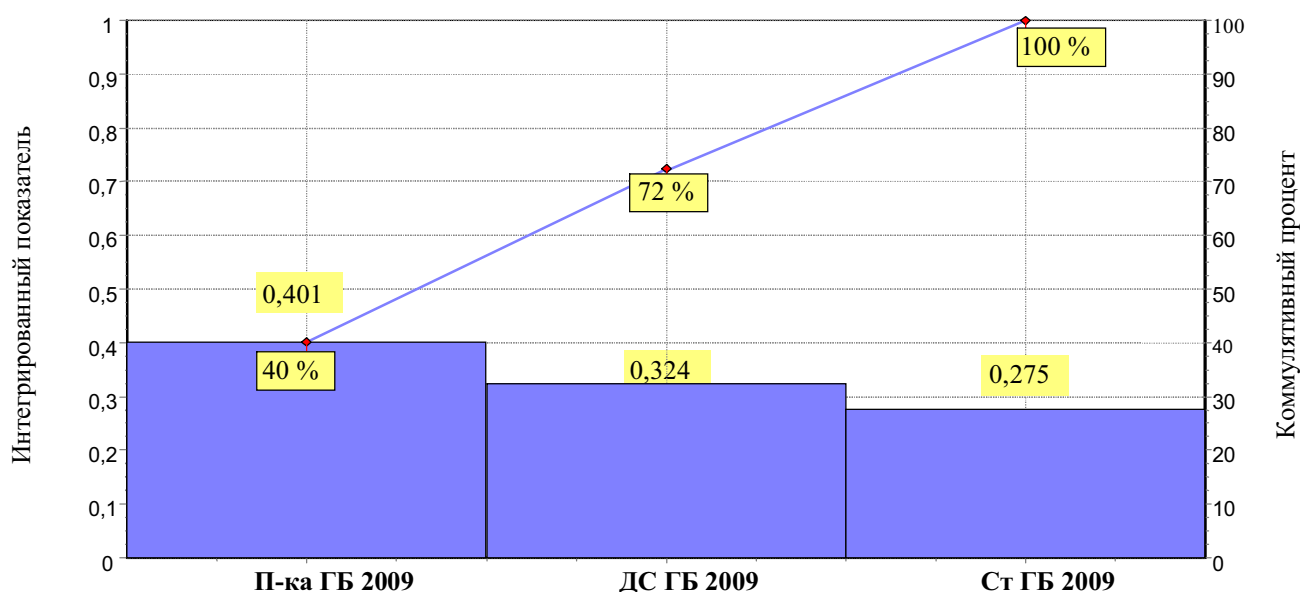


Рис. 4. Диаграмма Парето по вкладу видов медицинской помощи в общее ненадлежащее состояние КМП при ГБ

Данный вывод подтверждают результаты проведенного анализа Парето для анализируемых видов медицинской помощи, который показал, что с учетом их долевого вклада в структуру показателей КМП, их вклад в условный показатель ненадлежащего КМП был примерно одинаковым (рис. 4).

**Выводы.** Анализ врачебных ошибок при оказании медицинской помощи больным с артериальной гипертензией на всех этапах медицинской помощи позволяет сделать заключение о систематических ошибках врачебного процесса. К типичным врачебным ошибкам относятся:

**На этапе сбора информации:**

– малоинформативное описание расспроса пациента (жалоб, анамнеза болезни), что приводит к необоснованному установлению диагноза ГБ, степени тяжести АГ, затрудняет экспертную оценку правильности лечения и тактического решения;



- отсутствие исследования липидного профиля, анализов крови на креатинин, КФК, глюкозу, мочевины и мочевую кислоту, общего анализа крови и мочи;
- невыполнение мониторинга ЭКГ, непроведение ЭХОКГ, УЗИ внутренних органов в целях оценки наличия или отсутствия сопутствующих ФР, поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС).

**На этапе постановки диагноза:**

- необоснованность установленной стадии и риска ГБ;
- в диагнозе сопутствующего заболевания не всегда указывалась имеющаяся патология.

**На этапе лечения:**

- отсутствие назначений ингибиторов АПФ и диуретиков;
- не назначением гиполипидемических препаратов при выявленной гиперхолестеринемии и гиперлипидемии, а также антиагрегантных препаратов при наличии у пациентов ИБС и транзиторных ишемических мозговых атак;
- не проведение коррекции медикаментозной терапии при ГБ;
- назначение непоказанных препаратов (рибоксин, ревалгин, 5% глюкоза и др.).

**На этапе обеспечения преемственности:**

- недостаточно полные рекомендации по фармакотерапии на амбулаторном этапе лечения.
- 39% всех выявленных ошибок (в среднем около 0,7 ошибок на случай) негативно влияют или могут влиять на состояние пациентов. Таким образом, каждый третий пациент имеет вероятность столкнуться с ВО, которая может ухудшить его состояние.

Неоптимальность использования ресурсов встречается часто (3,25 ВО на один случай), около 79% ВО приводят к неоптимальному использованию ресурсов медицинских учреждений. При этом независимо от этапа врачебного процесса неполное использование ресурсов всегда превышает их перерасход.

По результатам экспертизы наиболее значимые врачебные ошибки зарегистрированы на этапе лечения в дневном и круглосуточном стационаре. Такие ошибки допускались в среднем при лечении каждого семи из десяти пациентов.

Кроме основных выводов, поставленных перед экспертами, анализ результатов экспертизы КМП позволил сделать дополнительные выводы:

1. КМП при ГБ является ненадлежащим, для его улучшения требуются меры общего характера, направленные на все этапы оказания помощи больным с артериальной гипертензией, а не на конкретные учреждения или отдельных врачей.
2. Процесс оказания помощи больным с артериальной гипертензией не имеет должного методического обеспечения.
3. В ЛПУ области, деятельность которых анализировалась, системы управления КМП нет.

Для улучшения КМП пациентам с гипертонической болезнью необходимо:

1. Разработать минимальные и оптимальные протоколы ведения больных АГ на амбулаторном и стационарном этапе лечения (на основе федеральных стандартов, национальных и международных рекомендаций) и проконтролировать их внедрение в практику ЛПУ области.
2. Создать рубрифицированную карту первичного опроса пациентов с АГ.
3. Для контроля динамики состояния КМП больным с АГ в процессе реализации управленческих решений по его улучшению использовать индикаторы качества ведения больных с АГ.
4. Предусмотреть меры материальной заинтересованности медицинских работников с учетом индикаторов качества ведения больных с артериальной гипертензией при оказании ПМСП.
5. Для контроля эффективности мероприятий, направленных на улучшение состояния КМП больным с АГ, провести повторную экспертизу через 6 месяцев, после начала реализации управленческих решений в ЛПУ, в которых риск врачебных ошибок превысил среднеобластной показатель (4,47).



## Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 г. №254 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией», условия оказания: амбулаторно-поликлиническая помощь.
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13.06.2007 г. №419 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным эссенциальной гипертонией (при оказании специализированной помощи)», условия оказания: стационарная помощь.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии третьего пересмотра (разработаны экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и утверждены на Российском национальном конгрессе кардиологов 2008 г.).
4. Экспертиза качества медицинской помощи. Теория и практика/ Под ред. Чавпецова В.Ф., Перепеча Н.Б., Милякова В.П. – СПб.: Прогресс-погода, 1997. – 320 с.
5. Здоровцов Г.И. Формирование ресурсного потенциала здравоохранения региона в условиях обязательного медицинского страхования: Автореф. Дис. ... д. Экон. Наук.- М., 2001. – 48 с.
6. Использование автоматизированной технологии экспертизы качества медицинской помощи в учреждениях здравоохранения и системы ОМС Белгородской области: Инструкция для руководителей здравоохранения и системы ОМС Белгородской области/ Составители: В.Ф. Чавпецов, Г.И. Здоровцов, А.А. Попов, С.М. Михайлов, М.А. Карачевцева и др. – Белгород, 1998. – 35 с.

## QUALITY OF MEDICAL AID OF PATIENTS WITH HYPERTENSIVE ILLNESS

**V.A. Harhardina<sup>1</sup>**  
**A.V. Zemlanskikh<sup>1</sup>**  
**P.K. Alferov<sup>2</sup>**  
**Zh.U. Chefranova<sup>3</sup>**  
**N.I. Zhernakova<sup>3</sup>**  
**T.A. Makotrova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Department of insurance company  
ZAO "MAX-M" in the Belgorod region*

<sup>2</sup>*Regional clinical hospital  
St. Ioasafa, Belgorod*

<sup>3</sup>*Belgorod State University*

*e-mail: Chefranova@bsu.edu.ru*

In this investigation was spend estimation of quality of medical aid (QMA) of patients with hypertensive illness in outpatients, hospitals and day hospitals in first quarter 2009 in establishments of public health services of the Belgorod region. Sample for examination carrying out has made 1309 cases of treatment in polyclinic, 737 – in a hospital, and 754 – in a day hospital. Research was examined with use of the Automated technology qualities of medical aid. Established is of quantity indicators QMA it according to the data of the analysis: prevalence of cases inadequate QMA at all stages of medical aid (on the average 80 %); high risk of medical errors (5,70) at an out-patient-polyclinic stage of treatment; the most significant medical errors are revealed at a rendering stage instead of a hospital and stationary medical aid – 0,75 and 0,74 accordingly. QMA at hypertensive illness is inadequate, for its improvement the measures of the general character directed on all stages of rendering assistance by the patient with hypertensive illness are required.

Key words: quality of medical aid, hypertensive illness.



УДК 616.216.1-097

## ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕРИНАТА ПРИ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОМ СИНУСИТЕ

**С.В. Будяков***Белгородский  
государственный  
университет**e-mail: wvas@mail.ru*

В статье изложены данные о характере и степени нарушений иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у больных острым верхнечелюстным синуситом и с обострением хронического верхнечелюстного синусита. В работе установлена недостаточная эффективность традиционного комплексного лечения верхнечелюстного синусита и обоснована необходимость использования дополнительных иммуномодулирующих препаратов. Определена иммунокорригирующая эффективность использования дерината в комплексной терапии пациентов с верхнечелюстным синуситом.

Ключевые слова: верхнечелюстной синусит, иммунные нарушения, состояние перекисного окисления липидов, деринат, иммунореабилитация.

Воспалительные заболевания околоносовых пазух занимают одно из первых мест в структуре заболеваний верхних дыхательных путей, гнойными синуситами страдает от 10 до 30% городского и сельского населения. В ряде случаев наблюдается ассоциация указанной патологии с воспалительными заболеваниями легких [9, 10].

На современном этапе развития оториноларингологии существенная роль в патогенезе гнойных синуситов отводится дефектам иммунной защиты слизистой оболочки [1, 10]. Основой хронического воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух являются изменения иммунной системы на местном и системном уровне. Исследованиями ряда авторов установлено, что у больных с хроническими синуситами снижена активность некоторых местных факторов резистентности, в результате чего не происходит полной элиминации патогена [5]. Стимуляция местного иммунитета слизистой оболочки придаточных пазух носа при хроническом гнойном процессе является важным аспектом в терапии. Нарушение иммунологического статуса при остром и хроническом гнойном риносинусите определяет выбор препаратов и методы их введения [7, 8].

**Цель исследования** – изучение характера нарушений иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у больных с острым и обострением хронического верхнечелюстного синусита и установление иммунокорригирующей эффективности использования дерината у данной категории пациентов.

**Материалы и методы.** Под постоянным наблюдением на основе информированного согласия на базе МУЗ «Городская больница №2» г. Белгорода находилось 46 больных с верифицированным диагнозом острый гнойный верхнечелюстной синусит, и 45 больных – обострение хронического верхнечелюстного синусита. Диагноз верхнечелюстного синусита верифицировался на основании характерной клинической картины, лабораторных и рентгенологических данных.

Все больные получали стандартную терапию, включающую пункцию и дренирование пазухи (или пазух) в первые сутки поступления, антибиотикотерапия, включающая цефалоспорины III поколения, антимикотические (флуконазол), антигистаминные (кларидол) препараты и местно раствор диоксида с дексаметазоном. При этом 26 больных с острым верхнечелюстным синуситом (ОВС) и 24 пациента с обострением хронического верхнечелюстного синусита (ОХВС) дополнительно получали деринат (1,5% – 5,0 внутримышечно через 24 часа № 10). Группа контроля состояла из 14 здоровых доноров-добровольцев того же возраста.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар. В работе фенотип лимфоцитов опре-

делялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3, CD4, CD8, CD16 (NK-клетки), CD25, CD95, HLA-DR [11].

Содержание C3, C3a, C4, C5, C5a, C1-ингибитора-компонентов комплемента (C1-инг), фактора Н, ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона  $\alpha$  и  $\gamma$ , рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ) проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного зимозаном (НСТ-ст.) [4, 13, 16].

Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [3, 6]. Кроме этого, определяли активность каталазы [3].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [12].

**Результаты.** При изучении представительства иммунофенотипированных клеток крови на момент поступления у больных ОВС установлено снижение CD3, CD4, CD16 и CD25-лимфоцитов (таблица).

Таблица

**Иммунофенотипированные лимфоциты у больных ВЗВП (M $\pm$ m)**

Показатели	Единицы измерения	Здоровые доноры	Больные с ОВС	Пациенты с ОХВС
		1	2	3
CD3	%	54,3 $\pm$ 4,3	46,4 $\pm$ 3,8 <sup>*1</sup>	46,9 $\pm$ 4,4
CD4	%	44,76 $\pm$ 3,2	55,6 $\pm$ 4,0 <sup>*1</sup>	41,8 $\pm$ 3,9 <sup>*2</sup>
CD8	%	28,10 $\pm$ 2,0	25,0 $\pm$ 3,1	36,2 $\pm$ 2,8 <sup>*1,2</sup>
CD16	%	8,5 $\pm$ 0,2	9,1 $\pm$ 0,21 <sup>*1</sup>	9,9 $\pm$ 0,2 <sup>*1,2</sup>
CD25	%	4,0 $\pm$ 0,22	5,3 $\pm$ 0,11 <sup>*1</sup>	3,1 $\pm$ 0,12 <sup>*1,2</sup>
CD95	%	14,2 $\pm$ 1,9	16,1 $\pm$ 2,0	23,1 $\pm$ 1,7 <sup>*1,2</sup>
HLA-DR	%	30,2 $\pm$ 2,1	32,3 $\pm$ 2,0	18,1 $\pm$ 1,3 <sup>*1,2</sup>

*Примечание:* \* – достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ );  
цифры рядом – по отношению к показателям какой группы эти различия.

У больных ОХВС по сравнению со здоровыми донорами снижено абсолютное содержание CD3-лимфоцитов, CD4, процентное содержание CD25 и HLA-DR-клеток, но повышено количество CD8, CD16 и CD95-лимфоцитов (табл. 1).

Следовательно, у больных ОХВС по сравнению с ОВС установлены более выраженные нарушения клеточного звена иммунитета, что представляется более выраженным снижением содержания CD3, CD4, CD25-лимфоцитов и повышением количества CD8 и CD-95-клеток.

Выявлено, что у больных ОВС при поступлении в стационар повышен ФИ и показатели НСТ-теста, как спонтанного, так и стимулировано, что приводит к повышению функционального резерва нейтрофилов (рис. 1).

У пациентов с ОХВС активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови остается на уровне нормы, тогда как повышено значение НСТ-теста спонтанного, но не выше значений у больных ОВС (рис. 1).

Таким образом, у больных ОВС имеет место стимуляция ФМА нейтрофилов периферической крови, что, вероятно, является компенсаторной реакцией организма на инфекционный агент, что усиливает миграцию фагоцитов в гнойный очаг, тогда как у больных ОХВС активность нейтрофилов практически остается на прежнем уровне.

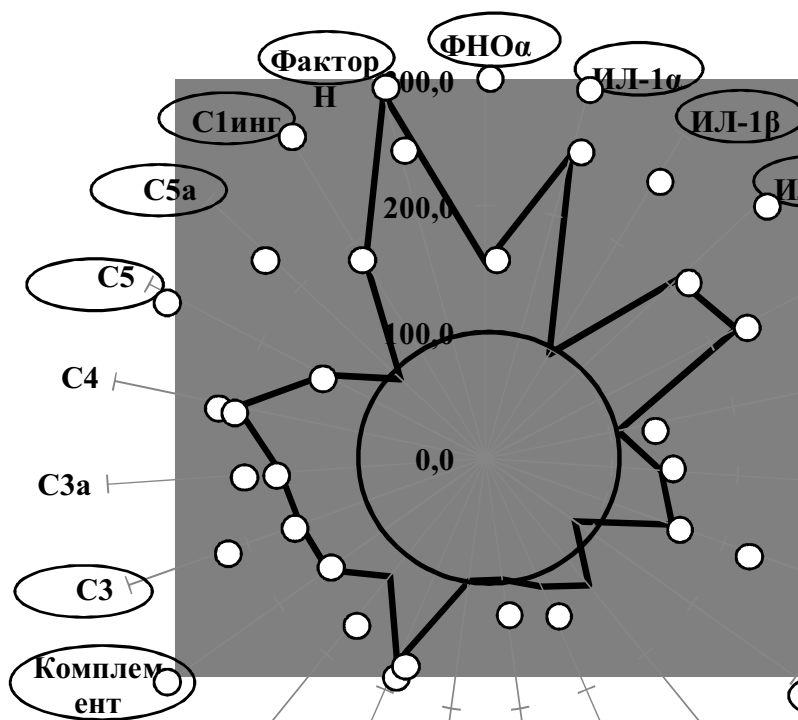


Рис. 1. Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в плазме крови и ФМА нейтрофилов периферической крови у больных ВЗВП

Примечания:

1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров добровольцев (1 группа);
2. – показатели у больных ОВС до лечения (2 группа);
3. – показатели у больных ОХВС до лечения (3 группа);
4. –  $p < 0,05$  между показателями 2 и 3 группами по отношению к 1 группе;
5. –  $p < 0,05$  между показателями 2 и 3 группами.

В условиях ОВС выявлено повышение концентрации в плазме крови ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ, ИНФ $\alpha$  и ИНФ $\gamma$ , и как компенсаторный механизм – противовоспалительного цитокина РАИЛ. Концентрация других цитокинов, обладающих антагонистическими эффектами, остались на уровне нормы (ИЛ-4 и ИЛ-10) (рис. 1).

У больных ОХВС в меньшей степени, чем у предыдущей группы, выявлено повышение концентрации ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ $\gamma$ , а концентрация ИЛ-1 $\beta$  и Г-КСФ остается на уровне нормы. При этом без изменений остается концентрация всех изученных противовоспалительных цитокинов: РАИЛ, ИЛ-4, ИЛ-10 (рис. 1).

В условиях ОВС выявлено повышение активности комплемента, концентрации в плазме крови как неактивных продуктов (С3, С4 и С5), так и их активных молекул, обладающих провоспалительной активностью и стимулирующей хемотаксис клеток макрофагально-моноцитарного ряда (С3а и С5а). При этом концентрация компонентов системы комплемента, обладающих ингибирующей активностью – фактор Н и С1инг, оказалась также повышена.

При ОХВС установлено также повышение концентрации изученных компонентов системы комплемента, но концентрация С3, С5, С1-инг. оказалась меньше, чем у больных предыдущей группы, что, вероятно, свидетельствует об «истощении» компенсаторных механизмов данной системы.

У больных как ОВС, так и ОХВС имеет место повышение концентрации в плазме крови продуктов ПОЛ: МДА и АГП. При этом у больных с ОХВС МДА и АГП достоверно выше, чем у пациентов с ОВС, а активность каталазы не отличается от таковой у здоровых доноров (рис. 2).

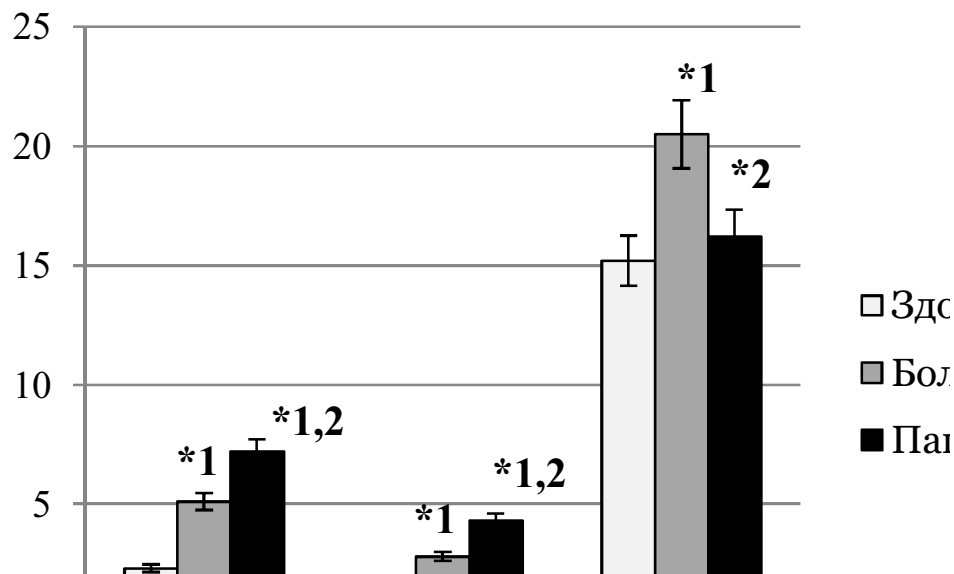


Рис. 2. Концентрация продуктов ПОЛ и активности каталазы в плазме крови у больных ОХВС

Проведенное традиционное лечение у больных ОВС повышает в крови пациентов до уровня здоровых доноров содержание CD3 и CD25-лимфоцитов лимфоцитов, но остается повышенным количество CD4 и CD16-клеток. Традиционная комплексная терапия больных ОВС не влияет на нарушенные показатели, отражающие активность и интенсивность фагоцитоза и активность кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови, частично корригируя лишь ФРН. Традиционное лечение позволило у больных ОВС нормализовать в плазме крови концентрацию АГП, частично корригировать концентрацию ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ $\alpha$ , ИЛ-4, РАИЛ, С4, С3а, С5а, фактор Н, МДА, при этом активность каталазы и концентрации ИЛ-1 $\alpha$ , РАИЛ и фактора Н оказались на уровне здоровых доноров.

Традиционная терапия у больных ОХВС нормализует процентное и абсолютное содержание CD3, CD8, CD25-лимфоцитов, повышая, но не до уровня нормы количество HLA-DR-клеток, при этом не влияет на измененные показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, повышая значения только НСТ-стим. Традиционное комплексное лечение у данной категории больных повышает показатели цитокинового звена и системы комплемента не только по сравнению с состоянием до лечения, но и с донорами, о чем свидетельствует концентрация в плазме крови ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ $\gamma$ , С3 и С5а. Следует отметить, что концентрация ИЛ-1 $\alpha$  и фактора Н корригируется частично. Традиционное комплексное лечение у больных ОХВС незначительно снижает концентрацию МДА и не влияет на концентрацию в плазме крови АГП.

Применение в послеоперационном периоде у больных ОВС дерината позволило повысить до уровня нормы количество CD4-лимфоцитов, нормализовать функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови, концентрацию в плазме крови С3, С1-инг. и МДА.

У больных ОХВС применение дерината позволило нормализовать в крови количество CD4, CD16, корригировать концентрации в плазме крови ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, С3-компонента системы комплемента, МДА и АГП, тогда как концентрации РАИЛ, С4 и С1-инг. компонентов системы комплемента остаются на прежнем уровне, а фактора Н повышается.

**Обсуждение.** Таким образом, традиционное комплексное лечение полностью или частично корригирует нарушенные показатели иммунного и оксидантного статусов у больных с ОВС, тогда как у пациентов с ОХВС данное ле-



чение практически не влияет на измененные показатели, что предопределило необходимость поиска и клинического апробирования схем и способов фармакологической иммунореабилитации с целью коррекции выявленных нарушений иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у больных ОВС и ОХВС.

В этом отношении перспективными являются препараты нуклеиновых кислот. Еще в начале XX века в науке возникло стремление раскрыть механизм действия нуклеиновой кислоты в организме. Исследователи придавали большое значение ферментативным процессам в клетках, полагая, что цитолиз и бактериолиз находятся в прямой зависимости от нуклеорасщепляющего фермента нуклеазы.

Большой интерес в настоящее время представляет отечественный препарат деринат. Дезоксирибонуклеат натрия – это биологически активное вещество, впервые выделенное из молок осетровых рыб в институте биофизики в 1986 году. Препарат состоит из высокоочищенной натриевой соли дезоксирибонуклеиновой кислоты, деполимеризован ультразвуком и растворен в 0,1% водном растворе хлорида натрия. Деринат нормализует иммунный статус, является универсальным метаболическим модулятором, обладающим неспецифическим общебиологическим стимулирующим действием на все органы и ткани, включая иммунную систему, является мощным стимулятором клеточной регенерации и стабилизации гемопоеза, оказывает выраженное противовоспалительное действие, снижает токсичность антибиотиков. Иммуномодулирующий эффект дерината обусловлен способностью препарата восстанавливать и активизировать перестройку иммунных сил, ген-связывающую активность иммунной системы, стимуляцию В-звена лимфоцитов, активацию Т-хелперов и др. [14, 15].

Использование дерината оказывает преимущественно влияние на функциональную активность нейтрофилов периферической крови, нормализуя измененные показатели у пациентов с ОВС. Нейтрофилы – одни из главных клеток врожденного иммунитета, осуществляющих первую линию защиты организма от инфекции, кроме этого громадная роль фагоцитов в приобретенном иммунитете становится все более очевидной благодаря работам последнего десятилетия [15]. В то же время именно нейтрофилы, обладая высоким провоспалительным потенциалом, способны провоцировать развитие системного воспалительного ответа при иммунном воспалении, имеющим место и при воспалительных заболеваниях верхнечелюстных пазух [10]. Все это определяет важность изучения состояния функционально-метаболической активности нейтрофилов при данной патологии.

Фагоцитоз начинается с диапедеза фагоцитов и накопления их в очаге воспаления. Взаимодействуя с бактериями, фагоциты активируются, в цитоплазме накапливаются гранулы, наполненные мощными протеазами. Возрастают поглощение кислорода и генерация активных форм кислорода (кислородный взрыв), включая перекись водорода и гипохлорит, а также окись азота. В дополнение к перечисленным признакам активации макрофаги начинают выделять в среду мощные медиаторы воспаления, среди которых особой активностью отличаются так называемый ФНО $\alpha$ , ИНФ $\gamma$ , ИЛ-8 и другие. Кроме этого на функциональное состояние нейтрофильных лейкоцитов и их готовность к реагированию на бактериальные стимулы оказывают существенное влияние продукты активированных иммунных клеток – цитокины [2].

Вероятно, поэтому использование дерината у пациентов с верхнечелюстным синуситом оказывает положительный иммунокорректирующий эффект, более выраженный в условиях острого процесса, по сравнению с обострением хронического. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования в лечении пациентов с острым верхнечелюстным синуситом дерината, тогда как у пациентов с обострением верхнечелюстного синусита апробировать новые схемы фармакологической иммунореабилитации.

#### **Выводы.**

1. У больных острым и обострением верхнечелюстного синусита при поступлении в стационар нарушены показатели иммунного и оксидантного статусов, как на системном, так и на местном уровне.

2. У больных обострением хронического верхнечелюстного синусита более выражены нарушения клеточного звена иммунитета и проявления «оксидантного стресса», в меньшей степени, изменены показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов, цитокинового звена и системы комплемента, чем у пациентов с острым синуситом.

3. Традиционное лечение частично корригирует нарушенные показатели иммунного и оксидантного статусов у больных острым верхнечелюстным синуситом, а у пациентов с обострением хронического верхнечелюстного синусита данное лечение мало влияет на измененные показатели.

4. Использование дерината эффективно корригирует нарушенные показатели иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у пациентов с острым верхнечелюстным синуситом, но оказывается недостаточным у больных обострением верхнечелюстного синусита.

### Литература

1. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-4 и ИЛ-10 как один из возможных механизмов, способствующих хронизации вирусных гепатитов / Коненков В.И., Рязанцева Н.В., Наследникова И.О. и др. // Иммунология. – 2007. – №2. – С. 68-72.

2. Бакулина, Л.С. Комплексная антиоксидантная терапия при лечении больных острым синуситом / Л.С. Бакулина, Ю.М. Овсянников, С.В. Швецов // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 72-73.

3. Бенисевич, В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, вып. 6. – С. 596-599.

4. Виксман, М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 15 с.

5. Влияние препарата синуфорте на качество жизни больных риносинуситом / А.А. Рыбак, А.А. Рыбак, Т.В. Матвеева, В.Г. Непри // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 3. – С. 56-58.

6. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксидов липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С. 33-36.

7. Гуломов, З.С. Изучение состояния специфического и неспецифического иммунитета больных хроническим гнойным риносинуситом в динамике местной иммунотерапии интерлейкином-1 $\beta$  / З.С. Гуломов // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 71-72.

8. Диагностика, лечение и профилактика верхнечелюстного синусита, возникающего после эндодонтических вмешательств / С.В. Сирак, А.А. Слетов, М.В. Локтионова и др. // Пародонтология. – 2008. – № 3 (48). – С. 14-18.

9. Иммунологические особенности продукции интерлейкина-1 $\beta$  при затяжной и хронической (рецидивирующей) форме бактериального воспаления верхних дыхательных путей (гнойного риносинусита) / Л.Ф. Азнабаева, Э.Р. Шарипова, Н.А. Арефьева, А.Г. Зайнуллина // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9. – № 4-5. – С. 535-540.

10. Клиническая значимость взаимосвязей показателей системного и местного адаптивного и врожденного иммунитета на примере полипозного риносинусита / М.З. Саидов, Б.Х. Давудова, С.В. Климова и др. // Иммунология. – 2010. №2. – С. 101-107.

11. Клиническая иммунология для врачей / Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженов В.Г. – М., 1997. – 120 с.

12. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. школа, 1980. – 293с.

13. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19-20.

14. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Козлов и др. – М., 2007. – 450 с.

15. Пинегин, Б.В. Нейтрофилы: структура и функция / Б.В. Пинегин, А.Н. Маяковский // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 374-382.

16. Щербаков, В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30-33.



## **IMMUNOCORRECTIVE EFFICIENCY OF DERINAT AT MAXILLARY SINUSITIS**

**S.V. BUDYAKOV**

*Belgorod  
State  
University*

*e-mail: wvas@mail.ru*

In article data about disturbances of the immune status and a condition of lipid peroxidation at patients with acute and an exacerbation of chronic maxillary sinusitis are presented. In work small efficiency of traditional treatment at patients with maxillary sinusitis is established and necessity of use additional immunomodulatory preparations is proved. It is defined immunomodulatory efficiency of derinat in complex therapy of patients with maxillary sinusitis.

Key words: maxillary sinusitis, immune disturbance, condition of lipid peroxidation, derinat, immunorehabilitation.



## ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕРИНАТА И МЕКСИДОЛА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА

**С.В. Будяков<sup>1</sup>**  
**А.И. Конопля<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Белгородский  
государственный  
университет*

<sup>2)</sup> *Курский  
государственный  
медицинский  
университет*

*e-mail: wvas@mail.ru*

В статье изложены данные о характере и степени нарушений иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у больных с обострением хронического верхнечелюстного синусита. В работе установлена недостаточная эффективность использования дерината в традиционной комплексной терапии больным хроническим верхнечелюстным синуситом и обоснована необходимость использования антиоксидантных препаратов. Определена иммунокорригирующая и антиоксидантная эффективность использования дерината в сочетании с мексидолом в комплексной терапии пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом.

Ключевые слова: хронический верхнечелюстной синусит, иммунные нарушения, состояние перекисного окисления липидов, деринат, мексидол.

Актуальной проблемой ринологии на сегодняшний день являются воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух. Острые и хронические параназальные синуситы встречаются у людей всех возрастов [1, 7].

Вопросы патогенеза, течения, диагностики и лечения тесно связаны с изменениями в системе местного и общего иммунитета, с проблемой аллергизации организма [5]. Часто острые воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух приобретают хронический характер и характеризуются вялым, длительным течением, что ухудшает качество жизни. Это связано как с изменением вирулентности и резистентности микрофлоры, являющейся этиологическим фактором в возникновении синусита, так и со снижением иммунологической реактивности организма [6].

Рациональная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний строится с учетом иммунных нарушений в организме, их иммунопатогенеза. Характеру иммунных перестроек у больных верхнечелюстным синуситом посвящено ряд работ [5, 7, 8]. При этом в литературе нет данных характеризующих степень иммунных и оксидантных перестроек на системном уровне, а тем более об эффективности использования сочетаний препаратов, обладающих иммуномодулирующими и антиоксидантными эффектами у больных хроническим верхнечелюстным синуситом.

Целью работы было изучение клинико-лабораторной эффективности использования дерината и мексидола у больных с обострением хронического верхнечелюстного синусита.

**Материалы и методы.** Под постоянным наблюдением на основе информированного согласия на базе МУЗ «Городская больница №2» г. Белгорода находилось 66 больных с верифицированным диагнозом обострение хронического верхнечелюстного синусита. Диагноз верхнечелюстного синусита устанавливался на основании характерной клинической картины, лабораторных и рентгенологических данных.

Все больные получали стандартную терапию, включающую пункцию и дренирование пазухи (или пазух) в первые сутки поступления, антибиотикотерапия, включающая цефалоспорины III поколения, антимикотические (флуконазол), антигистаминные (кларидол) препараты и местно раствор диоксида с дексаметазоном. При этом 24 больных дополнительно получали деринат (1,5% – 5,0 внут-



римышечно через 24 часа № 10), 23 пациента деринат в сочетании с мексидолом (100 мг через 8 часов 10 дней). Группа контроля состояла из 14 здоровых доноров-добровольцев того же возраста.

В работе фенотип лимфоцитов определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD95, HLA-DR [9].

Содержание  $C_3$ ,  $C_{3a}$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_{5a}$ ,  $C_1$ -ингибитора-компонентов комплемента ( $C_1$ -инг), фактора Н, ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ), ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона  $\alpha$  и  $\gamma$ , рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ) проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного зимозаном (НСТ-ст.) [3, 12, 15].

Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [2, 4]. Кроме этого, определяли активность каталазы [2].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [11].

**Результаты.** У больных ОХВС по сравнению со здоровыми донорами выявлен дисбаланс клеточного звена иммунитета, что проявляется снижением содержания CD3, CD25 и HLA-DR-клеток и повышением количества CD16, CD8 и CD95-клеток.

У пациентов с ОХВС выявлена супрессия гуморального звена иммунитета, что проявляется снижением содержания CD22-лимфоцитов, IgM, при этом концентрация IgG и IgA остается без изменения. Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови остается на уровне нормы при повышении значения НСТ-теста спонтанного.

Изучение цитокинового статуса у больных ОХВС дало следующие результаты: в плазме крови повышена концентрация ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ $\gamma$ , при этом уровень ИЛ-1 $\beta$  и Г-КСФ остается в пределах нормы. Содержание всех изученных противовоспалительных компонентов (РАИЛ, ИЛ-4, ИЛ-10) остался без изменений (рис. 1).

В условиях ОХВС выявлена активация системы комплемента (повышение в плазме крови концентрации  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_{3a}$ ). При этом уровень компонентов системы комплемента, обладающих ингибирующей активностью (фактор Н и  $C_1$ -инг.) оказался также повышенным (рис. 1).

У больных ОХВС установлено также повышение концентрации в плазме крови продуктов ПОЛ (МДА и АГП), тогда как активность каталазы не отличалась от таковой у здоровых доноров (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о выраженном «окислительном стрессе» в условиях ОХВС, что диктует необходимость коррекции выявленных нарушений.

Проведенное традиционное комплексное лечение у больных ОХВС нормализует содержание в крови CD3, CD8, CD25-лимфоцитов, в плазме крови концентрацию IgM, повышает, но не до контрольных значений, содержание CD22-лимфоцитов и НСТ-ст., не влияя на остальные измененные показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови. Кроме этого традиционное лечение повышает концентрацию в плазме крови ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ $\gamma$ ,  $C_3$  и  $C_{5a}$ , снижает уровень ИЛ-1 $\alpha$ , фактора Н и МДА (рис. 1).

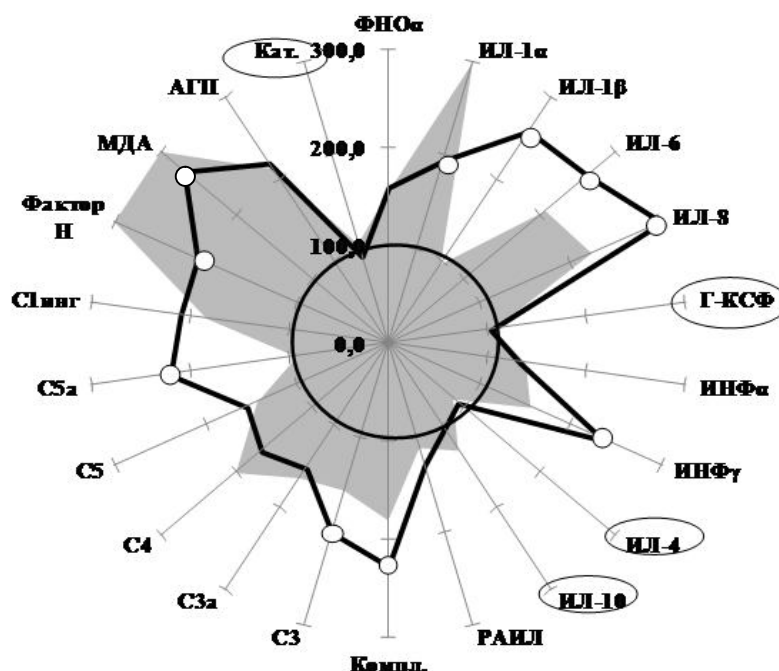


Рис. 1. Концентрация цитокинов, компонентов системы комплемента, продуктов ПОЛ и активность каталазы в плазме крови у больных ОХВС на фоне традиционного лечения

Примечания:

1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров добровольцев (1 группа);
2. – показатели у больных ОХВС до лечения (2 группа);
3. – показатели у больных ОХВС после традиционного лечения (3 группа);
4. –  $p < 0,05$  между показателями 2 и 3 группами;
5. –  $p > 0,05$  между показателями 3 группы по отношению к 1 группе.

У больных ОХВС применение дерината позволило нормализовать в крови количество CD4, CD16, CD22, скорректировать концентрации в плазме крови ИЛ-1α, С<sub>4</sub>-компонент системы комплемента, МДА и АГП, повысить уровень РАИЛ тогда как концентрации ИЛ-8, С<sub>3</sub> и С<sub>1</sub>-инг. компонентов системы комплемента и фактор Н остаются на прежнем уровне (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели иммунного статуса и состояния ПОЛ у больных ОХВС на фоне проводимого лечения (M±m)**

Показатели	Единицы измерения	Здоровые доноры	Больные ОХВС до лечения	Больные ОХВС после ТЛ + деринат	Больные ОХВС на фоне ТЛ + деринат + мексидол
		1	2	3	4
CD4	10 <sup>9</sup> /л	0,94±0,04	0,82±0,03* <sup>1</sup>	0,9±0,02* <sup>2</sup>	0,91±0,02* <sup>2</sup>
CD16	%	8,5±0,2	9,9±0,2* <sup>1</sup>	8,8±0,16* <sup>2</sup>	8,4±0,22* <sup>2</sup>
CD22	10 <sup>9</sup> /л	0,26±0,02	0,19±0,02* <sup>1</sup>	0,25±0,02* <sup>2</sup>	0,26±0,01* <sup>2</sup>
ИЛ-1α	пг/мл	301,4±40,2	949,6±82,7* <sup>1</sup>	428,3±20,6* <sup>1,2</sup>	280,4±21,4* <sup>2,3</sup>
ИЛ-8	пг/мл	68,4±17,7	152,8±14,3* <sup>1</sup>	128,4±18,9* <sup>1</sup>	74,5±6,1* <sup>2,3</sup>
РАИЛ	пг/мл	128,9±27,5	142,5±19,8	190,6±18,1* <sup>1,2</sup>	168,3±10,1* <sup>1,2</sup>
С <sub>3</sub>	нг/мл	124,5±22,1	194,1±18,8* <sup>1</sup>	181,3±14,7* <sup>1</sup>	112,3±10,1* <sup>1-3</sup>
С <sub>4</sub>	нг/мл	11,0±0,9	22,1±2,8* <sup>1</sup>	16,3±1,4* <sup>1,2</sup>	12,1±1,2* <sup>2,3</sup>
С1инг	нг/мл	568,7±60,2	1040,7±184,4* <sup>1</sup>	1031,7±123,1* <sup>1</sup>	671,3±67,9* <sup>2,3</sup>
Фактор Н	нг/мл	32,7±4,2	109,7±10,2* <sup>1</sup>	94,2±9,7* <sup>1</sup>	77,1±6,9* <sup>1,2</sup>
МДА	мкмоль/л	2,3±0,02	7,2±0,1* <sup>1</sup>	5,1±0,11* <sup>1,2</sup>	3,1±0,18* <sup>2,3</sup>
АГП	усл. ед.	1,41±0,12	3,0±0,12* <sup>1</sup>	2,31±0,1* <sup>1,2</sup>	1,62±0,11* <sup>2,3</sup>

Примечание: \* – достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ); цифры рядом – по отношению к показателям какой группы эти различия.



Таким образом, использование дерината недостаточно эффективно корригирует нарушенные показатели иммунного статуса и, особенно, состояния перекисного окисления липидов у пациентов с обострением верхнечелюстного синусита, что требует использования дополнительно антиоксидантных препаратов, перспективным в этом отношении мог оказаться метаболит цикла трикарбоновых кислот – этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), антиоксидантная эффективность которого достаточно широко изучена при других нозологиях [10, 13, 14].

Применение мексидола, дополнительно к деринату, нормализует концентрацию в плазме крови ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, С $_3$ , С $_4$  и С $_1$ -инг. и концентрацию продуктов ПОЛ (МДА и АГП), в большей степени снижая концентрацию ИЛ-1 $\alpha$ , но не до уровня нормы (табл. 1).

Таким образом, использование сочетания «деринат + мексидол» более эффективно корригирует нарушенные параметры иммунного и оксидантного статусов у больных ОХВС, по сравнению с использованием только дерината в комплексе с традиционным лечением.

На основе полученных данных можно заключить, что в условиях ОХВС использование антиоксидантов оказывает положительный эффект как на оксидантный статус, так и на состояние иммунного статуса, что может быть обусловлено и как собственными эффектами последних, так и их влиянием на иммулотропные эффекты иммуномодуляторов.

**Обсуждение.** В большинстве случаев, в том числе и при верхнечелюстном синусите, основным пусковым механизмом в развитии иммунного воспаления является микробная, вирусная инвазия [13, 14]. При этом, при всем разнообразии патогенных агентов развивается дезорганизация плазматических мембран не только клеток-мишеней в пораженном органе (ткани), но и иммунокомпетентных клеток [13]. Это взаимообусловленные, усиливающие друг друга процессы: усиление генерации активных метаболитов кислорода, интенсификация процессов перекисного окисления липидов, нарушение энергообеспечения клеток. Все это свидетельствует о важности иммунного статуса и состояния ПОЛ в патогенезе обострения хронического верхнечелюстного синусита и необходимости коррекции их нарушений в терапии.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования в практическом здравоохранении схемы профильной иммунокоррекции у больных обострением хронического верхнечелюстного синусита применять деринат в сочетании с мексидолом.

#### **Выводы.**

1. В условиях обострения хронического верхнечелюстного синусита дополнительное применение дерината нормализует клеточное звено иммунитета, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, С $_4$ -компонента системы комплемента, продуктов перекисного окисления липидов.
2. Включение в комплексную терапию обострения хронического верхнечелюстного синусита дополнительно к деринату антиоксиданта – мексидол способствует дополнительному снижению количества отличных от уровня нормы показателей иммунного статуса и перекисного окисления липидов.

#### **Литература**

1. Бакулина, Л.С. Комплексная антиоксидантная терапия при лечении больных острым синуситом / Л.С. Бакулина, Ю.М. Овсянников, С.В. Швецов // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 72-73.
2. Бенисевич, В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, вып. 6. – С. 596-599.
3. Виксман, М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 15 с.
4. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксидов липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С. 33-36.

5. Гуломов, З.С. Изучение состояния специфического и неспецифического иммунитета больных хроническим гнойным риносинуситом в динамике местной иммунотерапии интерлейкином-1 $\beta$  / З.С. Гуломов // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 71-72.
6. Иммунологические особенности продукции интерлейкина-1 $\beta$  при затяжной и хронической (рецидивирующей) форме бактериального воспаления верхних дыхательных путей (гнойного риносинусита) / Л.Ф. Азнабаева, Э.Р. Шарипова, Н.А. Арефьева, А.Г. Зайнуллина // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9. – № 4-5. – С. 535-540.
7. Клинико-иммунологический эффект хлорофиллипта при гнойном верхнечелюстном синусите у больных сахарным диабетом / Е.В. Огневенко, Н.Н. Попов, Е.А. Романова, И.В.Филатова // Annals of Mechnikov Institute. – 2008. – №4. – С. 38-44.
8. Клиническая значимость взаимосвязей показателей системного и местного адаптивного и врожденного иммунитета на примере полипозного риносинусита / М.З. Саидов, Б.Х. Давудова, С.В. Климова и др. // Иммунология. – 2010. №2. – С. 101-107.
9. Клиническая иммунология для врачей / Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженев В.Г. – М., 1997. – 120 с.
10. Конопля, А.И. Использование цитопротекторов в иммуномодулирующей терапии больных острым инфарктом миокарда / А.И. Конопля, Е.В. Гаврилюк, В.П. Михин // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – Курск, 2008. – № 2. – С. 109-115.
11. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. школа, 1980. – 293с.
12. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19-20.
13. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Козлов и др. – М., 2007. – 450 с.
14. Пинегин, Б.В. Нейтрофилы: структура и функция / Б.В. Пинегин, А.Н. Маяковский // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 374-382.
15. Щербаков, В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30-33.

## **IMMUNOCORRECTIVE AND ANTIOXIDATIVE EFFICIENCY OF DERINAT AND MEXIDOL AT CHRONIC MAXILLARY SINUSITIS**

**S.V. Budyakov<sup>1</sup>**  
**A.I. Konoplya<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Belgorod State University*

<sup>2)</sup> *Kursk State Medical University*

*e-mail: wvas@mail.ru*

In article data about disturbances of the immune status and a condition of lipid peroxidation at patients with exacerbation of chronic maxillary sinusitis are presented. In work small efficiency of derinat with traditional treatment at patients with chronic maxillary sinusitis is established and necessity of use additional antioxidative preparations is proved. It is defined immunomodulatory and antioxidative efficiency of derinat with mexidol in complex therapy of patients with chronic maxillary sinusitis.

Key words: chronic maxillary sinusitis, immune disturbance, condition of lipid peroxidation, derinat, mexidol.



## ДИНАМИКА ПОПУЛЯЦИОННОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В ДО И ПОСТЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ ПЕРИОДЫ НА ОТДЕЛЬНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ РОССИИ

**Т.П. Голивец<sup>1</sup>**  
**Е.М. Паршков<sup>2</sup>**  
**Б.С. Коваленко<sup>1</sup>**  
**Д.В. Волков<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *Белгородский  
государственный  
университет*

<sup>2)</sup> *Медицинский  
радиологический  
научный центр РАМН,  
г. Обнинск*

*e-mail: golivets@yandex.ru*

Представлены данные ретроспективного анализа онкологической заболеваемости (1981-2005гг.) у населения двух областей РФ (Брянской и Белгородской), которые подверглись радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Показано, что статистически значимые отличия показателей общей онкологической заболеваемости приходится на период 1991-1997гг. Динамика темпа прироста онкозаболеваемости у населения изучаемых территорий имеет одну направленность и совпадает по времени развития злокачественных новообразований (ЗНО) как на территории Брянской, так и Белгородской области. Волнообразная картина онкозаболеваемости на изучаемых территориях может свидетельствовать о присутствии и действии дополнительного канцерогенного фактора. С учетом аварии на Чернобыльской АЭС, таким дополнительным фактором могли быть малые дозы радиации с характерной ответной реакцией развития ЗНО на популяционном уровне: наличие латентного периода, прогрессирующий рост заболеваемости, замедление роста и появление второй, менее выраженной, волны заболеваемости.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, малые дозы радиации, злокачественные новообразования, Чернобыльская авария, онкозаболеваемость, Белгородская область, Брянская область.

**Введение.** Ионизирующее излучение является одним из наиболее изученных факторов внешней среды, вызывающих рост злокачественных новообразований (ЗНО) на популяционном уровне [3, 7, 8, 11, 21, 30, 31].

В многочисленных исследованиях показано, что канцерогенный эффект ионизирующего излучения, не зависит от вида и формы воздействия [23, 28, 36, 39, 41]. По мнению ряда исследователей любые радиационные воздействия (сколь бы малой не была доза облучения) влекут дополнительный риск появления онкозаболевания у облученного человека. Тем самым признается существование канцерогенного радиационного риска при самых малых дозах вне зависимости от «невозможности» его выявления при эпидемиологических наблюдениях [4, 9, 15, 22, 26, 29, 34, 42, 43].

Однако среди радиобиологов по-прежнему наиболее дискуссионной остается проблема оценки влияния малых и сверхмалых доз радиации на процесс канцерогенеза [3, 4, 9, 17, 20, 23, 25, 32].

Чернобыльская катастрофа, при всей ее трагичности, создала уникальную, почти идеальную возможность для изучения онкопатологии на популяционном уровне: известно время начала действия на биоту радиационного фактора - (26.04.1986г.), расшифрован спектр и установлено количество выброшенных радионуклидов из разрушенного реактора в атмосферу, определены и установлены уровни загрязнения почв <sup>137</sup>Cs и число лиц, проживающих на этих территориях, проведено достаточно исследований по определению индивидуальных и коллективных доз облучения населения [14, 16]. К сожалению, эта возможность была реализована лишь частично. Дело в том, что все усилия отечественных и зарубежных исследователей были сосредоточены на изучении рака щитовидной железы (РЩЖ) у детей, проживающих на территориях с плотностью загрязнения почвы <sup>137</sup>Cs свыше 15 Ки/км<sup>2</sup> [37]. Именно на этих территориях были проведены планомерные скрининговые исследования тиреоидной патологии у детей [1, 20, 24, 27, 33, 35, 44]. На основании данных многочисленных исследований было сделано заключение, что за двадцать лет, прошедших после аварии, большинство

случаев заболевания РЩЖ у детей и подростков, проживающих на территориях с плотностью загрязнения почвы  $^{137}\text{Cs}$  свыше  $15 \text{ Ки}/\text{км}^2$ , является результатом радиационного воздействия [10].

Белгородская область одна из 16 административных территорий России, которые подверглись воздействию малых доз радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС. По данным Росгидромета площадь загрязнения в 1986 г. составила  $1620 \text{ км}^2$  или 6% территории, при уровнях загрязнения почвы  $^{137}\text{Cs}$  от 1 до  $5 \text{ Ки}/\text{км}^2$  [2]. Данные по загрязнению  $^{131}\text{I}$  отсутствуют.

Однако проведенный ретроспективный дозиметрический анализ (ИБРАЭ РАН, 2004) показал, что загрязнение почвы  $^{137}\text{Cs}$  равномерно распределено на территории области и составляет в среднем  $23 \text{ кБк}/\text{м}^2$ , а расчетная коллективная доза  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ может составить около 76 чел. Грей [12]. Тем не менее, несмотря на столь незначительный уровень загрязнения почв радионуклидами, динамика развития тиреоидной онкозаболеваемости у населения Белгородской области на протяжении послеаварийного периода (1986-2000 гг.) оказалась сопоставимой с наиболее пострадавшими в результате аварии на Чернобыльской АЭС территориями [5]. Стало очевидным, что объективную картину развития онкопатологии у населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях, можно представить только в динамике многолетних наблюдений при одновременном анализе по всем или большинству локализаций ЗНО. Наиболее достоверные результаты будут получены при сравнении с данными онкозаболеваемости на «чистых» территориях, расценивая ее как таковую при спонтанной ситуации.

Таким образом, целью представленной работы явилось проведение ретроспективного анализа популяционной онкозаболеваемости на протяжении 25-летнего наблюдения (1981-2005 гг.) у населения Брянской и Белгородской областей, подвергшегося влиянию малых доз радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС, в сравнении с аналогичными данными по России в целом.

**Материалы и методика.** В работе использованы данные популяционных канцер-регистров Брянской и Белгородской областей<sup>1</sup>. В анализ включены 104978 впервые выявленных случаев с диагнозом злокачественного новообразования по Белгородской области, 113686 случаев – по Брянской области, более 10 млн. по России в целом [19]. Динамика абсолютных и относительных показателей («грубые» показатели на 100 тыс. населения) онкозаболеваемости изучена с учетом следующих параметров:

- Зафиксирована годовая популяционная заболеваемость мужчин и женщин, т.е. суммарно все случаи ЗНО в течение одного поколения.
- Изучена популяционная заболеваемость мужчин и женщин по пятилетним периодам наблюдения (1981-1985 гг., 1986-1990 гг., 1991-1995 гг., 1996-2000 гг., 2001-2005 гг.).
- Рассмотрен темп прироста онкозаболеваемости (%) по пятилетним периодам наблюдения (данные 1986-1990 гг. по отношению к таковым в 1981-1985 гг. ... 2001-2005 гг. по отношению к 1996-2000 гг.).

Оценка выявленных различий в уровнях заболеваемости проводилась методами вариационной статистики [6].

**Результаты исследования и обсуждение.** Рассмотрена, в первую очередь, годовая динамика онкозаболеваемости за 25-летний период наблюдения (1981-2005 гг.) у населения Брянской и Белгородской областей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС, и аналогичные данные по России в целом (рис. 1).

<sup>1</sup> Следует заметить, что Брянская и Белгородская области выбраны для анализа не случайно: в доаварийный период эти области были равнозначны по численности населения (~ 1 млн. 400 тыс. человек) и по показателям общей онкозаболеваемости ( $268,1 \pm 5,57$  и  $266,5 \pm 5,84$  у мужчин и  $224,0 \pm 4,56$  и  $227,0 \pm 5,57$  – у женщин на 100 тыс., соответственно). После аварии на Чернобыльской АЭС 26.04.1986 г. Брянская область оказалась более пострадавшей, чем Белгородская область как по площади загрязнения радионуклидами, так и по плотности загрязнения почвы (Израэль Ю.А., 1998). Выявленные различия онкозаболеваемости на этих территориях носят количественный, а не качественный характер.

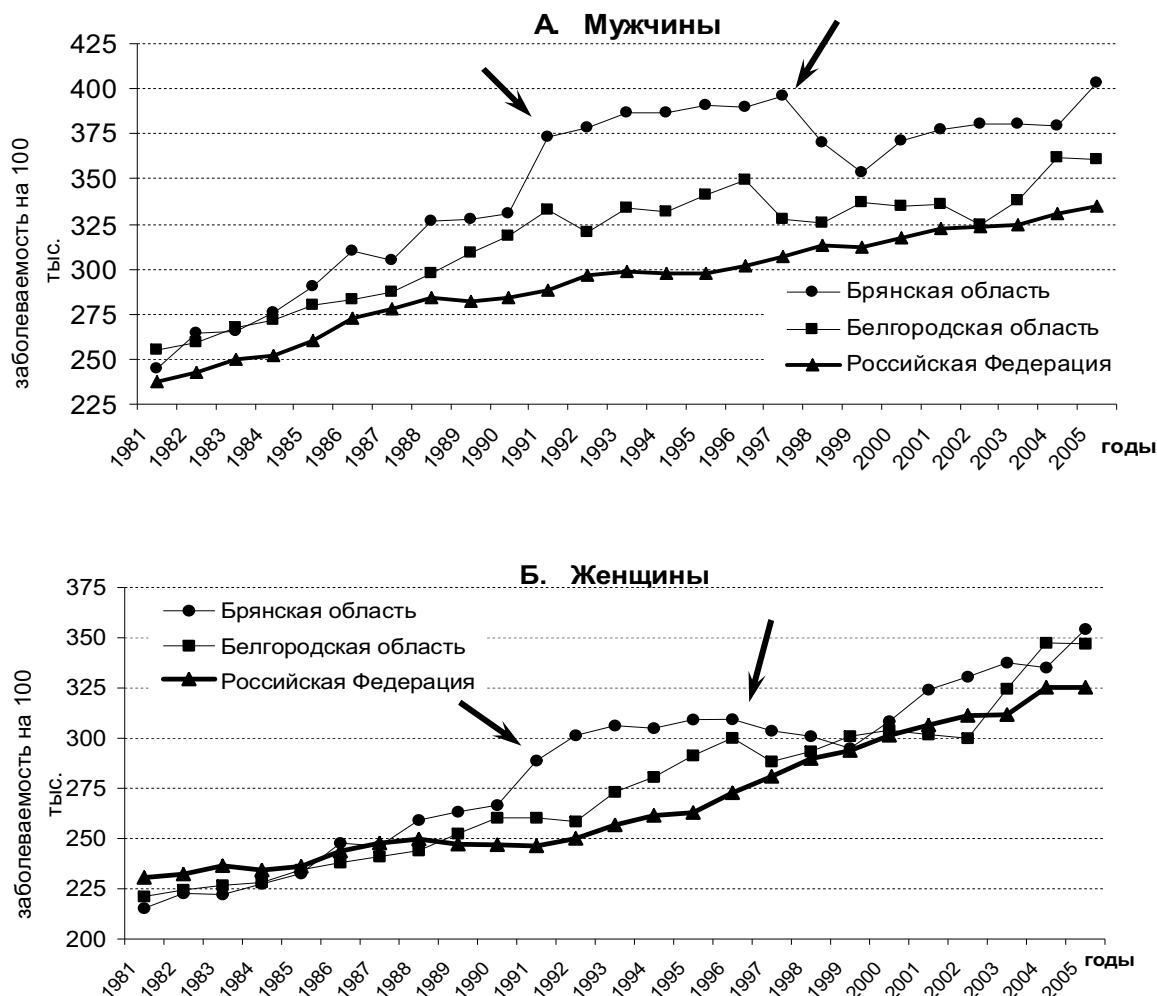


Рис. 1. Погодовая динамика онкозаболеваемости у мужчин (А) и женщин (Б) за 25-летний период наблюдения (1981-2005 гг.). «Грубые» показатели на 100 тыс. соответствующего пола

Из представленных данных видно, что онкозаболеваемость у мужчин и женщин в целом по России имеет плавный рост на протяжении всех лет наблюдения, тогда как для населения загрязненных радионуклидами территорий, особенно для Брянской области, наиболее пострадавшей в России после аварии на Чернобыльской АЭС, характерным является наличие своеобразного «горба» онкозаболеваемости, вершина которого, как у мужчин, так и у женщин, приходится на 1991-1997 гг., т.е. через 5-11 лет после аварии (стрелки).

Данные, представленные на рис.1, могут быть существенно дополнены при анализе онкозаболеваемости по пятилетним периодам наблюдения (таблица).

Из таблицы видно, что в доаварийный период онкозаболеваемость у мужчин пострадавших территорий статистически значимо выше, а у женщин, напротив, ниже, чем в российской популяции. На протяжении всего поставарийного периода отмечаются более высокие показатели онкозаболеваемости у мужчин и женщин, проживающих на загрязненных территориях. Статистически значимые отличия онкозаболеваемости по сравнению с данными по России в целом приходятся на период 1991-1997 гг.

Одним из критериев оценки действия дополнительного канцерогенного фактора на популяцию, в данном случае «неучтенных» малых доз радиации, является такой показатель, как темп прироста онкозаболеваемости по периодам наблюдения (рис.2).



Таблица

**Онкозаболеваемость населения Белгородской, Брянской областей и Российской Федерации по пятилетним периодам наблюдения («грубые» показатели на 100 тыс. населения)**

Периоды наблюдения, годы	Мужчины			Женщины		
	Россия в целом	Брянская область	Белгородская область	Россия в целом	Брянская область	Белгородская область
1981-1985	248,3±0,5	268,1±5,6 *	266,6±5,8 *	234,0±0,5	224,0±4,6 *	227,0±4,9 *
1986-1990	279,9±0,6	319,7±6,0 *	299,0±6,1 *	247,1±0,5	256,6±5,0 *	247,2±5,0
1991-1995	295,6 ±0,6	383,1±6,6 *	331,9±6,2 *	255,5±0,5	302,1±5,4 *	272,8±5,2 *
1996-2000	310,3±0,6	376,1±6,5 *	334,8±6,1 *	287,7±0,5	303,5±5,4 *	297,3±5,3 *
2001-2005	327,2±0,6	384,2±6,8 *	344,1±6,2 *	316,0±0,6	336,3±5,9 *	324,1±5,5 *

Примечание: \* – различия, статистически значимые по сравнению с данными по России (p<0,05).

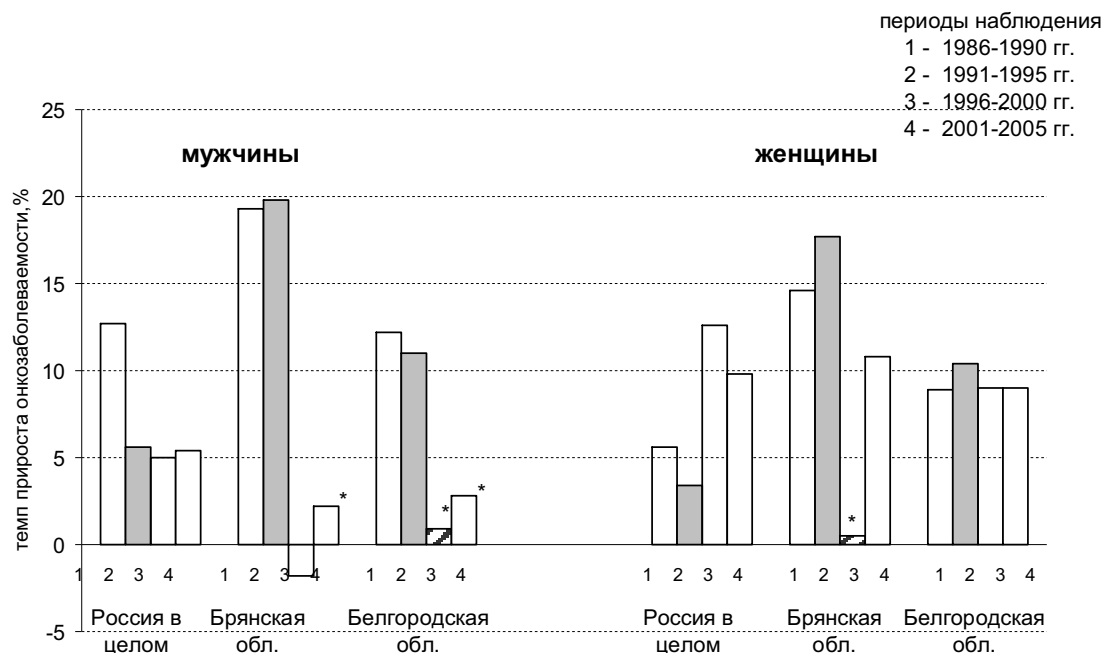


Рис. 2. Динамика темпа прироста (%) \* заболеваемости злокачественными новообразованиями по пятилетним периодам наблюдения; \* – различия статистически незначимы относительно предыдущего периода наблюдения

Видно, что в первом и втором пятилетиях (1986-1990 гг., 1991-1995 гг.) у мужчин Брянской области темп прироста онкозаболеваемости оказался наиболее высоким (19,2% и 19,8%) по сравнению с темпом в Белгородской области (12,1% и 10,7%) и по России в целом (12,7% и 5,6%).

Особого внимания заслуживают показатели темпа прироста онкозаболеваемости в третий поставарийный период наблюдения (1996-2000 гг.). У мужчин Брянской и Белгородской областей после высоких показателей роста в первом и втором пятилетии, произошел резкий спад темпа прироста онкозаболеваемости (-1,8% и 0,9%, соответственно). В целом по Российской Федерации темп прироста сохраняется практически на уровне второго (1991-1995 гг.) поставарийного пятилетнего периода (5,0% и 5,6%).



В четвертый поставарийный период (2001-2005 гг.) отмечается положительный темп прироста онкозаболеваемости у мужчин Брянской и Белгородской областей, хотя он остался ниже общероссийских показателей (2,1%, 2,8% и 5,4%, соответственно). У женщин показатели темпа прироста онкозаболеваемости на протяжении 25-летнего наблюдения так же, как и у мужчин демонстрировали значительные колебания, особенно в наиболее пострадавшей вследствие аварии Брянской области (рис. 2). Такая картина онкозаболеваемости на пострадавших территориях может свидетельствовать о присутствии и, соответственно, негативном действии дополнительного канцерогенного фактора. С учетом аварии на Чернобыльской АЭС, таким дополнительным фактором могли быть радионуклиды с характерной для них ответной реакцией развития ЗНО: наличие латентного периода, прогрессирующий рост заболеваемости, замедление роста и появление второй, менее выраженной, волны заболеваемости [13, 35, 38, 40].

Иными словами, описанный волнообразный характер онкозаболеваемости в популяциях мужчин и женщин является, по всей вероятности, не случайностью, а своеобразным отражением определенной фазности развития онкопатологии на загрязненных территориях. Эти данные получают доказательную базу при описании половозрастной онкозаболеваемости и, особенно при анализе по отдельным нозологическим формам.

#### **Выводы.**

1. На протяжении всего поставарийного периода отмечаются более высокие показатели онкозаболеваемости у мужчин и женщин, проживающих на загрязненных территориях (Брянская и Белгородская области России), статистически значимые отличия по сравнению с Российской Федерацией приходится на период 1991-1997 гг., т. е. через 5-11 лет после аварии.

2. Динамика темпа прироста онкозаболеваемости имеет одну направленность и совпадает по времени развития ЗНО как на более загрязненной (Брянская область), так и на менее загрязненной (Белгородская область) территориях.

3. Более ускоренный темп прироста онкозаболеваемости по сравнению с общероссийскими показателями отмечался в течение первых десяти лет после аварии (1986-1995гг.), особенно у жителей Брянской области. В третий поставарийный период (1996-2000 гг.) дальнейший рост онкозаболеваемости либо отсутствует, либо имеет отрицательные значения. К концу наблюдения (2001-2005гг.) отмечается вторая, менее выраженная волна роста онкозаболеваемости у населения загрязненных территорий.

*Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы в направлении (№ НК-630/1 внешний грант) «Оценка влияния малых доз радиации на формирование онкологической заболеваемости в районах, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС».*

#### **Литература**

1. Астахова, Л.Н. Рак щитовидной железы у детей: последствия Чернобыля. – Минск, 1996. – 214 с.
2. Израэль, Ю.А. Атлас радиоактивного загрязнения Европейской части России, Белоруссии и Украины после аварии на ЧАЭС / под ред. Ю.А. Израэля, 1998. – М.: ИГКЭ Росгидромета, Роскартография
3. Булдаков, Л.А. Радиоактивное излучение и здоровье / В.С. Калистратова, Л.А. Булдаков. М.: Информ-Атом, 2003. – С. 165.
4. Бурлакова, Е.Б. Влияние малоинтенсивного облучения на возникновение и развитие злокачественных новообразований / Е.Б. Бурлакова, В.Н. Ерохин, В.А. Семёнов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2006. – Т. 46, №5. – С. 527-530.
5. Голивец, Т.П. Рак щитовидной железы у детей и взрослых Белгородской области в постчернобыльский период (15 летний опыт наблюдения) / Т.П. Голивец // Современная онкология. – 2002. – №5. – С. 193-196.
6. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб.: Фолиант, 2003. – 429 с.

7. Кудряшов, Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) / Ю.Б. Кудряшов. М.: Физматлит, 2004. — 448 с.
8. Кеирим-Маркус, И.Б. Особенности лучевого канцерогенеза у человека при малых дозах и малой мощности дозы / И.Б. Кеирим-Маркус // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1998. - №38. - С. 672-683.
9. Котеров, А.Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века. / А.Н. Котеров // Мед. радиология и радиационная безопасность, 2009. — Т. 54, №3. — С. 5-26.
10. Наследие Чернобыля: медицинские, экологические и социально-экономические последствия. Чернобыльский форум. Вена. — 6-7 сентября, 2005 // Радиация и риск. — 2005, вып.2. —С.12-13.
11. Ильина, Л.А. Онкологическая "цена" тепловой и атомной энергетики / под ред. Л.А. Ильина, И. П. Коренкова. — М. : Медицина, 2001. — 240 с.
12. Панченко, С.В. Оценка коллективной дозы на щитовидную железу жителей Белгородской области / Препринт ИБРАЭ № ИВРАЕ-2004-09. — М.: ИБРАЭ, 2004. — 41 с. N 1 (1). — С. 49-54.
13. Паршков, Е.М. Половозрастная закономерность развития онкопатологии у населения, проживающего на загрязненных территориях после аварии на Чернобыльской АЭС / Е.М. Паршков, В.А. Соколов, Т.П. Голивец, Б.С. Коваленко, Ю.З. Артамонова // Радиация и Риск. — 2009. — Т. 18, №3. — С. 56-72.
14. Последствия Чернобыльской аварии. Результаты пилотных проектов АЙФЕКА и соответствующих национальных программ. ВОЗ. — Женева, 1996. — 560 с.
15. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных / С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон. М.: Высш. шк. 2004. — 549 с.
16. Российский национальный доклад «20 лет Чернобыльской катастрофы». Итоги и проблемы преодоления ее последствий в России, 1986-2006 гг. //Под ред. С.К. Шойгу и Л.А. Большова. — Москва, 2006.
17. Рябухин, Ю.С. Низкие уровни ионизирующей радиации и здоровье: системный подход (Аналитический обзор) / Ю.С. Рябухин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2000. — Т. 45, №4. — С. 5-45.
18. Чиссов, В.И. Сборники «Злокачественные новообразования в России» / под ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский. МНИОИ. — 1986-2006 гг.
19. Тронько, Н.Д. Заболеваемость раком щитовидной железы у детей и подростков Украины на протяжении 15 лет после Чернобыльской катастрофы / Н.Д. Тронько, Т.И. Богданова, В.А. Олейник. — Киев, 2001. -121 с.
20. Филюшкин, И.В. Объективизация оценок канцерогенного риска у человека при низких дозах облучения: новый взгляд на старую проблему / И.В. Филюшкин, И.М. Петоян // Мед. радиология и радиационная безопасность. — 2000. — Т. 45, №3. — С.33-40.
21. Ярмоненко, С.П. Низкие уровни излучения и здоровье: радиобиологические аспекты / С.П. Ярмоненко // Мед. радиология, и радиационная безопасность. — 2000. — Т. 45, №3. — С. 5-32.
22. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. — National Research Council. — 733 p.
23. Brenner D.J. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know / D.J. Brenner, R. Doll, D.T. Goodhead et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2003. — V. 100, №24. — P. 13761-13766.
24. Cardis, E. Risk of Thyroid Cancer after Exposure to 131I in Childhood / E. Cardis, A. Kesminiene, V. Ivanov et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2005. — V. 97. — P. 724-732.
25. Cohen, B. Test of the linear no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhale radon decay products / B. Cohen // Health Phys. 1995, V. 67, P. 157-174.
26. Gonzales, A.J. Attributability of health effects due to radiation exposure / A.J. Gonzales, B. Hofmann, P. Jacob et al. // Upcoming UNSCEAR working groups. 2009. web: dels. nas. edu/nrsb/presentations/unscear. pdf; draft 11 February 2009.
27. Ivanov, V.K. Dynamics of thyroid cancer incidence in Russia following the Chernobyl accident / V.K. Ivanov, A.F. Tsyb, M.A. Maksyutov, E.M. Rastopchin // J. Radiol. Prot. 15 (1990). — P 305-318.
28. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. Elsevier, 2006. — 147 p.
29. Kellerer, A.M. Risk estimates for radiation induced cancer — the epidemiological evi-



dence. In: "The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health", ed. by WONUC. 2000. Elsevier Science B.V. P. 47-57.

30. Kondo, S. Tissue misrepair hypothesis for radiation carcinogenesis / A.M. Kellerer // *J Radiat Res (Tokyo)* 1991 Dec; 32. Suppl. 2:1-13.

31. Little, J.B. Radiation carcinogenesis / J.B. Little // *Carcinogenesis*. – 2000. – V. 21, N3. – P. 397-404.

32. Muckerheide, J.B. Organizing and applying the extensive data that contradict the LNT In: "The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health", ed. by WONUC, 2000. Elsevier Science B.V. – P. 431-447.

33. Parshkov, E. Radiation-induced thyroid cancer in children and adult population, living in contamination territories after the Chernobyl accident / E. Parshkov, V. Sokolov A. Tsyb, et al. // *Int. J. Radiat. Med.* – 2003. – N5 (1-2). – P.198-206.

34. Pierce, D.A. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 12. Part I. Cancer: 1950–1990 / D.A. Pierce, Yu. Shimizu, D.L. Preston // *Radiation Research*. – 1996, N146. – P. 1–27.

35. Ron, E. The epidemiology of thyroid cancer: *Cancer Epidemiology and Prevention* / Ed. D. Schottenfeld, J.F. Fraument. Oxford: Oxford University Press. – 1996. – P.1000-1021.

36. Roth E. LNT Hypothesis. In: "The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health" / ed. by WONUC. 2000. Elsevier Science B.V. – P. 421-430.

37. Sasakawa. Memorial Health Foundation: A report on the 1994 Chernobyl Sasakawa Project Workshop. – May 16-17, 1994.

38. Shigematsu, I.A. review of 40 years studies of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. *Energ. sante / I.A. Shigematsu // Serv. etud. med.*, 1994. – Vol.5. – N3. – P. 473-474.

39. Tubiana, M. Radiation risks in perspective: radiation-induced cancer among cancer risks / M. Tubiana // *Radiat. Environ. Biophys.*, 2000. – Vol. 39. – P. 3-16.

40. Thompson, D.E. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987 / D.E. Thompson, K. Mabuchi, E. Ron et al. // *Radiat Res*, 1994. – Vol. 137. – P. 17-67.

41. Upton, A.C. The state of the art in the 1990's: NCRP Report No. 136 on the scientific bases for linearity in the dose-response relationship for ionizing radiation / A.C. Upton // *Health Phys*, 2003. – V. 85, N1. – P. 15-22.

42. United Nations. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. – New York, 2000. – P. 297-450.

43. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. – New York, 2008. – P. 17-322.

44. Williams, E.D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident / E.D. Williams // *Nature Review Cancer*, 2002. – V. 2. – P. 543-549.

## **THE DYNAMIC OF THYROID CARCINOMA AMONG THE POPULATION OF SOME RUSSIAN TERRITORIES BEFORE AND AFTER THE CHERNOBYL NUCLEAR ACCIDENT**

**T.P. Golivets**<sup>1)</sup>

**E.M. Parshkov**<sup>2)</sup>

**B.S. Kovalenko**<sup>1)</sup>

**D.V. Volkov**<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Belgorod State University*

<sup>2)</sup> *Medical Radiological  
Scientific Centre of Russian  
Academy of Medical Sciences,  
Obninsk*

*e-mail: golivets@yandex.ru*

The authors represented some data of retrospective analysis of oncological morbidity among the population of two Russian regions (the Belgorod and the Bryansk regions) suffered from radiation after the Chernobyl accident. Statistic significant differences of oncological morbidity among the population in suffered territories take place in 1991-1997. The dynamic of oncological morbidity growth in suffered territories has the same direction and coincides in the time of development of malignant neoplasms both in the Bryansk and in the Belgorod region. A wavy situation of oncological morbidity can be an evidence of an additional negative carcinogenic factor action. Taking into account the Chernobyl accident such an additional factor can be low dose radiation with the typical response reaction: latent period, progressing increase of thyroid carcinoma, slowing down of increase and appearing of the second, less marked wave of disease.

Key words: ionization radiation, low dose radiation, malignant neoplasms, thyroid carcinoma, the Chernobyl nuclear power plant accident, the Belgorod region, the Bryansk region.

## **РОЛЬ АВТОРЕГРЕССИОННЫХ, НЕЧЕТКИХ, НЕЛИНЕЙНЫХ МОДЕЛЕЙ И АЛГОРИТМОВ «НЕЙРОКОМПЬЮТИНГА» В РАЗРАБОТКЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОЙ СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ**

**Ф.А. Пятакович<sup>1</sup>**  
**К.Ф. Макконен<sup>1</sup>**  
**С.Л. Дударева<sup>1</sup>**  
**Л.В. Хливненко<sup>2</sup>**

*<sup>1)</sup> Белгородский государственный университет*

*<sup>2)</sup> Воронежский государственный университет*

*e-mail: piatakovich@mail.ru*

В статье представлены материалы прогнозирования исходов синдрома фибрилляции предсердий. Рассмотрены алгоритмы классификации на основе авторегрессионного анализа, нечетких множеств, нелинейной динамики и нейрокомпьютинга. На базе данных алгоритмов разработана структура телемедицинской системы хронопрогнозирования исходов фибрилляции предсердий «Медэксперт», которая состоит из трех составляющих ее компонентов: сервер баз данных, автоматизированное рабочее место (АРМ) врача и АРМ эксперта.

Ключевые слова: авторегрессионный анализ, нечеткие множества, нелинейная динамика, «нейрокомпьютинг».

**Актуальность исследования.** Установление диагноза мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) не представляет большого труда. Восстановление же синусового ритма, включая вопросы прогноза его возможной нормализации, относится к серьезной врачебной задаче.

Решение проблемы полезности восстановления синусового ритма основанное на общеклинических критериях исследования относится к трудоемким и субъективным методам, обеспечивающим маловоспроизводимые результаты в силу отсутствия разработанных стандартов в критериях оценок.

Для целей классификации нарушений синусового ритма известны методы условно-вероятностного анализа, корреляционной ритмографии, скатерографии [7, 12, 15]. Известны и модификации данного способа, использующие вычислительные машины, когда предварительно обработанную информацию в виде авторегрессионных облаков (АРО) предъявляют врачу-эксперту, который и дает заключение о конечном прогнозе [4, 5], либо прогноз реализуется в автоматическом режиме [2, 9, 10].

В 1995 г. Ф.А. Пятаковичем на основании нечетких множеств впервые был описан алгоритм дифференциации авторегрессионных облаков (АРО) у больных с синдромом фибрилляции предсердий [6].

В 2000 г. Л.В. Хливненко, используя генератор случайных чисел для формирования скатерограмм, получила адекватные модели и алгоритмы автоматического распознавания АРО на основе алгоритма нечетких множеств [13]. Однако эти исследования носили больше экспериментальную и методологическую направленность, нежели клиническую [8].

Еще в 70-е годы прошлого столетия отечественными учеными было показано, что вариабельность сердечного ритма наряду с циклическими процессами включает в себя и хаотическую составляющую. Это позволило им разработать новую нелинейную модель функциональной организации синусового узла и охарактеризовать статистические свойства синусового ритма сердца [1].

В целях оптимизации процедуры автоматической классификации авторегрессионных облаков у больных с синдромом фибрилляции предсердий были использованы и методы хаотической динамики [11], которые показали свою эффективность в оценке состояния устойчивости системного гомеостатического регулирования при неотложной сердечно-сосудистой патологии [3].

В задачах диагностики в режиме on-line целесообразно использовать быстрые интеллектуальные системы. К ним, прежде всего, относятся искусственные нейронные сети (ИНС). Введение в современные компьютерные системы алгоритмов нейронных



сетей, в свое время было предложено Д. Хопфилдом (1986). Основные преимущества нейрокомпьютинга состоят, прежде всего, в высокой адаптивности алгоритмов распознавания, позволяющей осуществить дискриминацию бинарных (и более сложных) образов в реальном масштабе времени с высокой разрешающей способностью. В частности использование искусственной нейронной сети позволяет разложить входной паттерн сигналов на основе ранее запомненных образов. В литературе представлены лишь единичные исследования, касающиеся использования «нейрокомпьютинга» для решения задач диагностики у больных с синдромом фибрилляции предсердий [14].

Таким образом, из анализа литературы следует, что каждый из рассмотренных методов диагностики или классификации авторегрессионных облаков ритма сердца, направлен на решение своих узко специфических задач оптимизации прогноза исходов синдрома фибрилляции предсердий. Поэтому актуальным является разработка интегрированной биотехнической системы, которая имеет в своем составе набор различных диагностических модулей. Одни из них предназначены для ввода и первичной обработки электрофизиологической информации. Вторые служат исследовательским целям. Третьи предназначены для решения сугубо практических задач распознавания и формирования рекомендаций по лечению.

**Цель и задачи исследования.** Целью является разработка автоматизированной телемедицинской системы прогнозирования исходов синдрома фибрилляции предсердий и классификации осложняющих патологических состояний, направленной на оптимизацию принятия диагностических и прогностических решений, реализуемая посредством сформированных алгоритмов автоматической классификации авторегрессионных облаков.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- разработать модели и алгоритмы классификации авторегрессионных облаков основанные на использовании методов нечеткой логики принятия решений, хаотической динамики и общестатистических подходов с вычислением степени утраты функции концентрации синусового узла, направленную на прогнозирование исходов синдрома фибрилляции предсердий;

- рассмотреть технические вопросы ввода электрофизиологической информации в режиме on-line с использованием канала модемной связи;

- разработать датчики пульса не использующие ISA-разъемы;

- сформировать систему алгоритмов прогнозирования степени утраты функции концентрации синусового узла, основанную на изучении различных уровней иерархии управляющих систем, отличающуюся анализом микроструктуры варибельности ритма сердца;

- реализовать автоматический модуль прогнозирования вероятности восстановления синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий, предназначенный для решения консультативных задач выбора оптимальных методов лечения, работающий в реальном режиме времени с передачей информации по модемным линиям связи.

**Методы исследования.** Включают использование системного анализа с декомпозицией целей и функций разрабатываемой системы, моделированием рассматриваемых патологических процессов и биотехнической телемедицинской системы прогнозирования исходов синдрома фибрилляции предсердий.

**Основное содержание работы.** Для решения поставленных задач было обследовано 507 больных. Из них – 88 человек с диффузным токсическим зобом и вегетососудистой дистонией, 93 человека с ИБС и ревматизмом, 96 пациентов с недостаточностью кровообращения. Из всех у 230 были проведены статистические исследования по верификации правил прогнозирования.

У всех больных анализировались от 512 до 1084 межпульсовых интервалов, которые при помощи специального устройства вводились в ЭВМ в режиме On-Line.

Формирование прогностического заключения становится наиболее надежным при использовании метода попарного анализа межпульсовых интервалов (интервалов RR ЭКГ). Сущность метода заключается в последовательном нанесении на оси прямоугольной системы координат предыдущего и последующего интервалов RR ЭКГ. Каж-

дый предыдущий интервал наносится на ось ординат ( $RR_i$ ), а каждый последующий – на ось абсцисс ( $RR_{i+1}$ ). Паре интервалов соответствует точка на плоскости, и ритм за любой отрезок времени оказывается представленным в виде группы точек на плоскости, ограниченной осями координат.

Полученную совокупность точек в зарубежной литературе именуют как функцию плотности совместной вероятности, scatterграммой или авторегрессионным облаком, а в отечественной литературе более часто используют названия – корреляционная ритмография, или сокращенно КРГ.

При наличии правильного ритма сокращения желудочков АРО формируется на биссектрисе координатного угла. Такое скопление называют основной совокупностью. Например, умеренная синусовая аритмия приводит к образованию основной совокупности в форме эллипса или круга. При стойкой ритмичности – стабильном ритме – основная совокупность превращается в точку на биссектрисе.

Выраженная аритмичность сокращения желудочков, сопровождающая мерцание предсердий, проявляется на корреляционной ритмограмме широким рассеиванием точек на плоскости. Наблюдения показали, что полная беспорядочность чередования межпульсовых интервалов при мерцании предсердий является кажущейся.

Метод корреляционной ритмографии позволяет разделить больных на несколько функциональных классов в зависимости от типа АРО: 1. Мономодальный симметричный. 2. Мономодальный асимметричный. 3. Мономодальный инвертированный. 4. Полиmodalный. 5. Аmodalный (рис. 1).

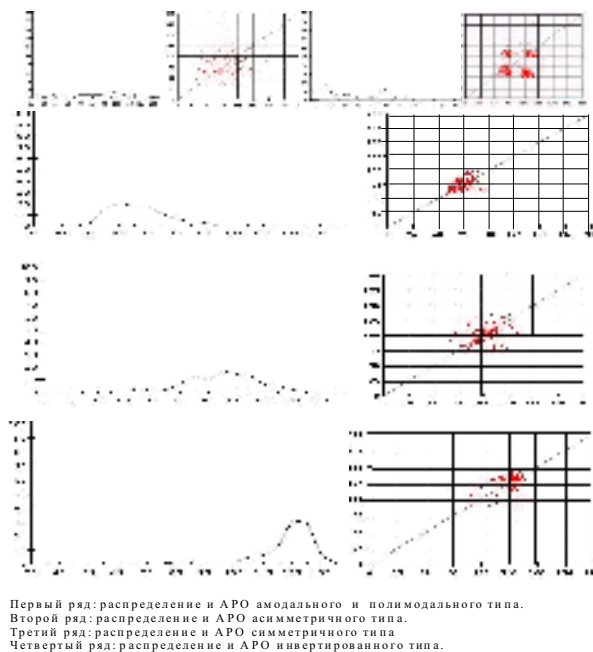


Рис. 1. Типы АРО

При первом типе: точки группируются на сравнительно ограниченной округлой площади, выраженное сгущение их расположено в центре, на биссектрисе. Это означает, что имеется значительное число сердечных циклов с одинаковой длительностью, т.е. наблюдается правильный ритм сокращений желудочков.

Наличие выраженного сгущения точек на биссектрисе координатного угла является прогностически благоприятным и свидетельствует о вполне удовлетворительном функциональном состоянии сердца.

Имеется предположение о возможности влияния синусового узла на ритм желудочков, регулируемом в обход мерцающих предсердий через межузловые тракты. Иначе говоря, мономодальный тип АРО свидетельствует о высоких функциональных возможностях синусового узла. Прямым подтверждением справедливости этого ут-



верждения является высокая эффективность восстановления и удержания синусового ритма у больных с таким типом АРО.

При втором типе: на биссектрисе также имеется сгущение точек, однако, площадь их рассеивания ограничена прямыми линиями, идущими параллельно осям координат. Иначе говоря, в АРО второго типа отсутствуют точки, соответствующие в АРО первого типа самым коротким сердечным циклам. Ограничение территории распределения точек в АРО второго типа отражает фильтрацию наиболее частых импульсов в атриовентрикулярном соединении.

При третьем типе: скопление точек на биссектрисе находится в отдаленном от начала координат месте и ограничено линиями, идущими параллельно осям координат.

При четвертом типе: точки группируются на биссектрисе параллельно осям координат в виде отдельных групп (пакетов) скоплений. В зависимости от расстояния между центрами скопления выделяют два подтипа: 1-трепетание предсердий с меняющимся атриовентрикулярным проведением; 2-крупноволновая форма мерцания предсердий.

При пятом типе: область распределения точек также ограничена линиями, идущими параллельно осям координат, однако сгущение точек на биссектрисе отсутствует. В данном случае функциональное состояние синусового узла неудовлетворительно и перспективы на восстановление правильного синусового ритма сомнительны.

Считают, что тип АРО отражает степень утраты регуляторных воздействий на ритм сердца при мерцательной аритмии: достаточное сохранение при первом типе, меньшее – при втором, наименьшее – при третьем типе. У больных с третьим типом АРО, когда наблюдают, большой разброс точек не удается сохранить восстановленный синусовый ритм на срок до 6 месяцев.

Переходной формой между трепетанием и мерцанием предсердий является четвертый тип АРО.

Как видно из представленных данных границы между дифференцируемыми классами, особенно это касается асимметричных и низкомодальных типов авторегрессионных облаков, нечетки или размыты. Поэтому в 1995 г. Ф.А. Пятаковичем был описан алгоритм дифференциации авторегрессионных облаков (АРО) на основании использования нечетких или размытых множеств.

Принадлежность какого-либо элемента к множеству лежит между полной принадлежностью и полной непринадлежностью. Размытое множество в пространстве элементов характеризуется функцией принадлежности, лежащей в интервале 0-1.

Структура алгоритма включает первоначальное описание эталонных 5 типов АРО в терминологии размытых множеств. Эти эталоны хранятся в памяти ЭВМ. Вторая часть алгоритма обеспечивает сопоставление полученных классов, АРО пациента с имеющимися эталонами.

Размытое описание эталонных классов заключалось в реализации 4-х операций: 1-произвольный выбор центра классов; 2-вычисление функции принадлежности для всех пар значений; 3-уточнение центра классов; 4-анализ погрешности разбиения классов. Кроме того, осуществляли вычисление расстояния между нечеткими описаниями эталонных классов и конкретной реализацией ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  и  $D_4$ ). После этого выполняли операцию минимизации найденных расстояний с фиксацией эталонного класса, ближайшего к фактическому классу. Операцию минимизации выполняли не для множества, а для точек, в качестве которых выступали ядра нечетких чисел.

Как показали, клинические испытания алгоритма он достаточно эффективно выполнял функцию классификации авторегрессионных облаков. Специфичность алгоритма была 82,3%. Уровень ошибок распознавания составлял 7%. На гиподиагностике приходилось 2% и на гипердиагностике – 5%.

Критерии оценки эффективности, использования нечеткого алгоритма классификации, полученные в работе Л.В. Хливненко [13], оказались достаточно близкими. Так, алгоритм, дифференцирующий симметричный, асимметричный и инвертированный классы внутри мономодального класса, обладал в среднем чувствительностью 94%, спе-



цифичностью 93%, точностью 99%, надежностью 94%, вероятностью отказа от классификации всего 3% и средней степенью засоренности результатов классификации 6%.

Метод поставленной выше задачи диагностики исходов мерцательной аритмии может базироваться и на моделировании однослойной нейронной сети прямого распространения с пятью нелинейными нейронами. Входной слой является моделью сенсорных клеток, принимающих двоичные сигналы от внешнего мира. На вход нейронной сети поступают бинаризованные прямоугольные изображения АРО (рис. 2).

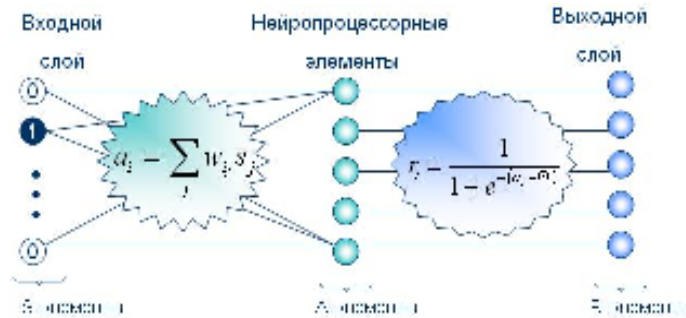


Рис. 2. Архитектура ИНС для решения задачи диагностики при мерцательной аритмии

В начале процесса обучения искусственной нейронной сети случайным образом заполняется матрица весовых коэффициентов. По выбранному случайным образом элементу обучающей выборки вычисляется активность нейронов входного слоя, ассоциативных клеток и нейронов выходного слоя. ИНС для решения задачи хронопрогнозирования исходов мерцательной аритмии была обучена по «хеббовскому» правилу в виде подавления длительной связи.

Практическая апробация описанных моделей АРО показала, что за 8000 сеансов обучения достигается локальный минимум функции суммарной ошибки. Точка локального минимума не единственна. АРО из обучающей выборки распознаются в 100% случаев. Ошибки ИНС допускала при распознавании АРО немодальных классов из контрольной выборки. Полученные результаты распознавания оказались качественно лучше, чем при использовании формальных алгоритмов классификации АРО на основе выделенных информативных признаков.

Таким образом, рассмотренные выше алгоритмы классификации, основанные на нечеткой логике и ИНС обладают достаточно высокой эффективностью распознавания АРО, но не решают вопросов прогнозирования исходов синдрома фибрилляции предсердий.

Поэтому нами был использован метод классификации АРО, основанный на хаотической динамике (рис.3, таблица).

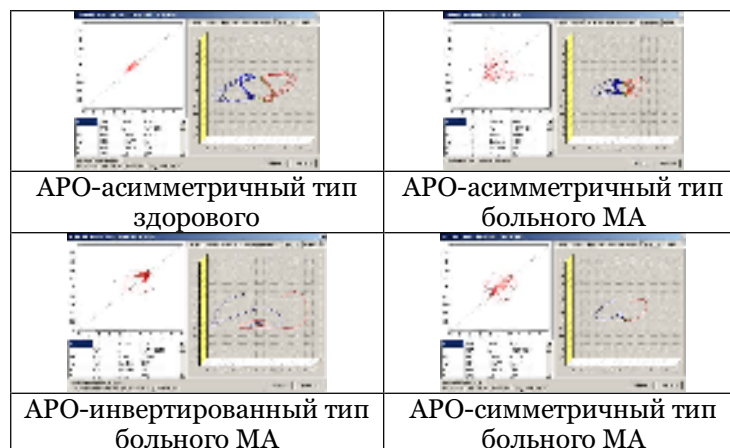


Рис. 3. Странный аттрактор Лоренца

Таблица

### Результаты сравнительного анализа фрактальной размерности странного аттрактора Лоренца и микроструктуры ритма сердца

Состояние функции синусового узла	Тип АРО	Фрактальная размерность D	Функция концентрации синусового узла rMSSD	Нормированная энтропия Hn
РР	Точка	1,0990	0,03	0,0044
СА	Овал	1,1850	0,03	0,12
ВСА	Широкий овал	1,1851	0,06	0,24
УНА	Широкий овал	1,1853	0,08	0,27
Экстрасистолия	Полимодалный	1,1911-1,1943	0,27-0,43	0,33-0,46
МА	Инвертированный	1,1856	0,14	0,30
МА	Симметричный	1,1858	0,14	0,37
МА	Асимметричный	1,1867-1,1910	0,13-0,35	0,38-0,45
МА	Полимодалный	1,1893	0,25	0,42
МА	Амодалный	1,1926-1,2006	0,41-0,56	0,58-0,62

*Примечание:* РР – ригидный ритм; СА – синусовая аритмия; ВСА – выраженная синусовая аритмия; УНА – умеренные нарушения автоматизма; МА – мерцательная аритмия.

Представленные в таблице данные показали, что между фрактальной размерностью аттрактора и показателем нормированной энтропии, отражающим меру хаоса, и показателем микроструктуры ритма, отражающим меру концентрации ритма в синусовом узле, существует тесная зависимость.

На основе выявленной зависимости профессором Ф.А. Пятаковичем был разработан показатель степени сохранности функции концентрации ритма сердца синусовым узлом (СФК СУ). Данный показатель определяется по формуле:  $СФК\ СУ = 100 - [(rMSSD * 100) / 0,56]$ . Если:  $СФК\ СУ = 0\% - 54\%$ , тогда прогноз сомнителен.  $СФК\ СУ = 55\% - 69\%$  – прогнозируется удовлетворительная вероятность восстановления синусового ритма.  $СФК\ СУ > 70\%$  – прогнозируется высокая вероятность восстановления синусового ритма.

На базе рассмотренных моделей и алгоритмов классификации АРО и была разработана телемедицинская система прогнозирования исходов синдрома фибрилляции предсердий.

Система включала модуль ввода электрофизиологической информации, АРМ-врача, АРМ-эксперта, сервер и два модема (рис. 4).

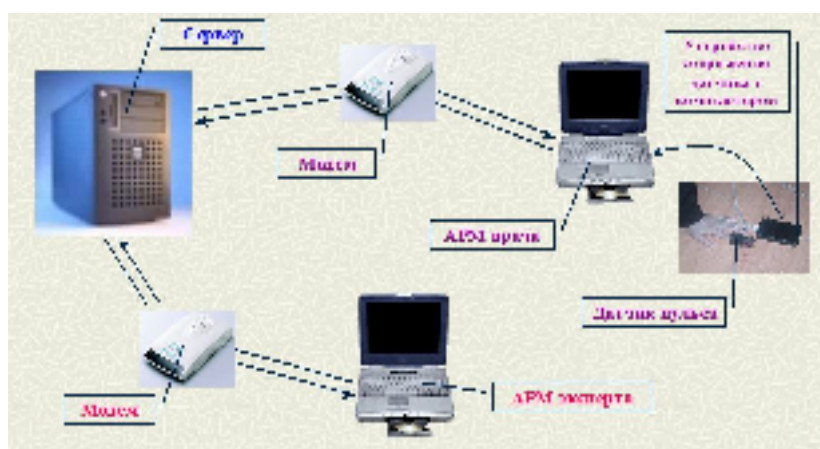


Рис. 4. Структура телемедицинской системы «Медэксперт»

Сервер баз данных размещен на компьютере, имеющем доступ в Интернет. Он обеспечивает прием, хранение, обработку полученных данных: списки обследуемых паци-

ентов, результаты их обследования, экспертные заключения, а также доступ к принятым и переработанным данным от АРМ врача и АРМ эксперта по локальным сетям и по модемной связи с использованием протокола SOAP (Simple Object Access Protocol).

Автоматизированное рабочее место врача представляет собой программно-аппаратный комплекс, состоящий из датчика приема межпульсовых интервалов, устройства сопряжения датчика и компьютера и программного обеспечения. С его помощью осуществляется сбор первичных данных о пациентах как паспортных и антропометрических, так и полученных с датчика пульса, а также отображение и печать экспертных заключений.

Ввод и редактирование данных о пациенте обеспечивается в окне ввода данных.

Выбор пункта меню «Новое обследование» запускает последовательность окон, в которых вводятся необходимые данные о текущем обследовании. Затем в окне «Обследование» предоставляется возможность проверки датчика пульса, приема данных с датчика пульса, выбора режима записи – укороченный цикл – 512 интервалов или полный – 1084 интервала в двух положениях тела пациента: лежа и стоя, а также во время изменения положения тела (переходный процесс):

Процесс приема данных отображается в виде цветового и числового индикаторов.

В случае обследования по полному циклу после приема 512 межпульсовых интервалов открывается окно с предложением изменить положение тела пациента.

По окончании обследования одного или более пациентов полученные данные отправляются для хранения и обработки на сервер. Это действие обеспечивает один из пунктов меню.

**Выводы.** 1. Разработаны модели классификации авторегрессионных облаков основанные на использовании методов нечеткой логики принятия решений.

2. Создан программный модуль исследования хаотической динамики формирования межпульсового интервала, обеспечивающий анализ поведения странного аттрактора в фазовом пространстве и позволяющем с высокой эффективностью дифференцировать АРО больных с синдромом фибрилляции предсердий.

3. Реализован автономный исследовательский модуль изучения микроструктуры вариабельности ритма сердца у больных с синдромом фибрилляции предсердий, направленный на решение задач классификации и отличающийся использованием искусственных нейронных сетей.

4. Разработан показатель степени сохранности функции концентрации ритма сердца синусовым узлом (СФК СУ). Если: СФК СУ = 0% – 54%, тогда прогноз сомнителен. СФК СУ = 55% – 69% – прогнозируется удовлетворительная вероятность восстановления синусового ритма. СФК СУ > 70% – прогнозируется высокая вероятность восстановления синусового ритма.

5. Реализованы методологические приемы ввода и обработки электрофизиологической информации от больного с синдромом мерцательной аритмии в ЭВМ, предназначенные для целей автоматической передачи данных по линиям модемной связи.

6. Разработан макетный образец автоматизированной телемедицинской системы прогнозирования исходов синдрома фибрилляции предсердий с передачей данных по каналу модемной связи.

7. Разработанная система может функционировать в режиме on-line, обеспечивая консультативной вычислительной диагностикой неясных больных с синдромом фибрилляции предсердий, госпитализированных в центральные районные больницы.

### Литература

1. Власов, Ю.А. Нелинейная модель функциональной организации синусового узла и статистические свойства синусового ритма сердца. В сб.: «Ритм сердца в норме и патологии» / Ю.А. Власов. – Вильнюс, 1970. – С.300-306.

2. Мандрикова, Ю.А. Системный анализ применительно к разработке автоматизированной системы выбора оптимальных методов терапии у больных с синдромом мерцательной аритмии / Ю.А. Мандрикова, Ф.А. Пятакович // Актуальные проблемы современной науки. Ч.10. Медицинские науки. Труды международной конференции молодых ученых и студентов. 30 сентября – 2 октября. – Самара, 2002. – С.37-39. Web:<http://povman.sstu.edu.ru>



3. Метод нелинейной динамики в оценке состояния устойчивости системного гомеостатического регулирования при неотложной сердечно-сосудистой патологии / И.А. Сараев [и др.] // Современные проблемы естественных наук. Сборник трудов. – Курск, 1998. – С.220-228.
4. Пятакович, Ф.А. Прогнозирование и динамика восстановления синусового ритма у больных мерцательной аритмией методом авторегрессионного анализа / Ф.А. Пятакович, Г.С. Мезенцева // В кн. «Актуальные вопросы общей терапии и кардиологии». – Курск, 1984. – С.74-76.
5. Пятакович, Ф.А. Компьютерное прогнозирование исходов мерцательной аритмии / Ф.А. Пятакович // Сб.трудов «Ученые вузов Курска – народному хозяйству». – Курск, 1988. – С.129.
6. Пятакович, Ф.А. Нечеткий алгоритм в системе прогнозирования исходов мерцательной аритмии / Ф.А. Пятакович // Сборник материалов 2-й междунар. конф. «Распознавание». – Курск, 1995. – С.159-161.
7. Пятакович, Ф.А. Информационный и условно-вероятностный анализ HRV / Ф.А. Пятакович // Научные ведомости БелГУ, №4 (13). – Белгород, 2000. – С. 82-88.
8. Пятакович, Ф.А. Разделение полимодального и амодального классов авторегрессионных облаков (АРО) при обучении на основе нечетких характеристик эксперта./ Ф.А. Пятакович, В.В. Васильев, Л.В. Хливненко // Информатика как педагогическая задача. Материалы региональной конференции 14-15 февраля 2001 г. – Воронеж. – С.30-33.
9. Пятакович, Ф.А. Методологические аспекты авторегрессионного анализа при решении задачи прогнозирования исходов мерцательной аритмии / Ф.А.Пятакович, Ю.А. Мандрикова // Здоровье в XXI веке – 2000. Материалы докладов междунар. науч.-практ. конф. 25-28 сентября. – М. ; Тула, 2002. – С.183-185.
10. Пятакович, Ф.А. Автоматическое прогнозирование восстановления номотопного ритма при синдроме фибрилляции предсердий / Ф.А. Пятакович, Ю.А. Мандрикова // Материалы 1-го Российского научного форума «МедКомТех 2003». Москва, ЦДХ, 25-28 февраля 2003. РАМН «Морэг Экспо». – М.: «Авиаиздат», 2003. – С. 79-80.
11. Пятакович, Ф.А. Программный комплекс, предназначенный для распознавания мерцательной аритмии с использованием модели, основанной на методах нелинейной динамики./Ф.А. Пятакович, С.Л. Дударева // Измерительные информационные технологии и приборы в охране здоровья. Труды международной научно-практической конференции. 7-9 октября. – СПб., 2003. – С.37-39.
12. Сидоренко, Г.И. Анализ сердечного ритма и его нарушений с помощью попарного распределения интервалов RR ЭКГ / Г.И. Сидоренко, Г.К. Афанасьев, Я.Г. Никитин // Здоровоохранение Белоруссии.-1974-№12.-С.7-11.
13. Хливненко, Л.В. Модели и алгоритмы хронопрогнозирования исходов мерцательной аритмии./Л.В. Хливненко // Диссертация канд.тех.наук. – Белгород, 2000. – 112 с.
14. Хливненко, Л.В. Прогнозирование исходов мерцательной аритмии с помощью искусственной нейронной сети / Л.В. Хливненко // Информатика: проблемы, методология, технологии: материалы 7-й междунар. науч.-метод. конф., 8-9 февр. 2007 г. – Воронеж, 2007. – С. 467-471.
15. Hoopen, M. Probabalistic characterization of RR intervals/ M Hoopen, I.P.M. Bongaurts // «Cardiovasc.res.». – 1969. – v.3, №2. – P.218-226.

*Работа выполнена при поддержке проектов ФРПНО 1426, РНПВШ.2.2.3.3/4307 и в соответствии с планами проблемной комиссии по хронобиологии и хрономедицине РАМН и научным направлением медицинского факультета БелГУ «Разработка универсальных методологических приемов хронодиагностики и биоуправления на основе биоциклических моделей и алгоритмов с использованием параметров биологической обратной связи».*

## **ROLE AVTOREGRESSION, ILL-DEFINED, NONLINEAR MODELS AND ALGORITHM "NEUROCOMPUTING" IN DEVELOPMENT OF THE TELEMEDICAL SYSTEMS OF THE FORECASTING UPSHOT FIBRILLATION AURICULES**

**F.A. Pyatakovich<sup>1</sup>, K.F. Makkonen<sup>1</sup>  
S.L. Dudareva<sup>1</sup>, L.V. Hlivenko<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Belgorod State University*

<sup>2)</sup> *Voronezh State University*

*e-mail: piatakovich@mail.ru*

Material of the forecasting upshot syndrome fibrillation auricle are presented In article. The Considered algorithms to categorizations on base autoregreton analysis, fuzzy sets, nonlinear dynamic and neurocomputing. On database algorithm is designed structure telemedicine systems of chronoprognosis upshot fibrillation auricle

Key words: autoregreton analysis, fuzzy sets, nonlinear track record, "neurocomputing".

## ФАРМАЦИЯ

УДК 615.074

### ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ОБРАЩЕННО-ФАЗОВОЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ СМЕСИ И ИДЕНТИФИКАЦИИ ТАУРИНА, КАРНОЗИНА И ГЛУТАТИОНА

**М.А. Халикова<sup>1</sup>**  
**Д.А. Фадеева<sup>1</sup>**  
**А.А. Зинченко<sup>2</sup>**  
**Е.Т. Жилиякова<sup>1</sup>**  
**О.О. Новиков<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *Белгородский  
государственный  
университет*

<sup>2)</sup> *Украинский фармакопейный  
центр качества  
лекарственных средств*

*e-mail: khalikova@bsu.edu.ru*

В статье изложены результаты, полученные в ходе разработки высокоэффективной жидкостной хроматографии-методики разделения смеси и идентификации соединений аминокислотной природы. Приведена подробная методика получения ДНФ-производных исследуемых веществ, условия их хроматографирования. Полученные результаты свидетельствуют о пригодности разработанной методики для разделения смеси и идентификации таурина, карнозина и глутатиона.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография, таурин, карнозин, глутатион восстановленный, идентификация, разделение.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), интенсивно развиваясь несколько последних десятилетий, зарекомендовала себя в качестве одного из самых универсальных методов разделения и фармакопейного анализа субстанций и лекарственных средств [1].

Метод ВЭЖХ применим для разделения значительно более широкого круга веществ, чем газовая хроматография, поскольку большая часть веществ не обладает летучестью, а многие биологически активные вещества неустойчивы при высоких температурах [2].

Целью настоящей работы явилась разработка ВЭЖХ-методики разделения смеси таурина, карнозина и глутатиона восстановленного.

Из всех вариантов ВЭЖХ, обращенно-фазовый применяется в настоящее время наиболее широко. Его привлекательность определяется методической простотой и универсальностью, во многих случаях – простотой механизма сорбции и предсказуемостью поведения веществ на основании их строения [3].

Объектами исследования послужили стандартные образцы таурина, карнозина и глутатиона восстановленного, являющиеся веществами аминокислотной природы.

Основными проблемами при анализе аминокислот и пептидов являются большие различия в их полярности, так как боковые группы некоторых из них заряжены в широком диапазоне значений рН, а так же низкие коэффициенты поглощения света в УФ-области [4]. Во избежание этих трудностей проводят пред- или послеколоночную дериватизацию, получая производные, пригодные для спектрофотометрического детектирования, более гидрофобные, чем исходные соединения. Однако, послеколоноч-

ная дериватизация неудобна тем, что требует дополнительного нестандартного оборудования, вызывающего искажение хроматографических пиков.

Учитывая вышеизложенное, нами выбран оптимальный способ обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентным элюированием и предколоночной дериватизацией компонентов смеси 1-фтор-2,4-динитробензолом (ДНФ).

**Пробоподготовка и ход анализа.** Получение ДНФ-производных стандартных образцов (СО) компонентов смеси проводили следующим образом.

Около 0,1 г (точная навеска) СО таурина, 0,1 г (точная навеска) СО карнозина и 0,125 г СО глутатиона восстановленного помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 40 мл 0,05 М раствора натрия тетрабората, перемешивали до полного растворения веществ, доводили объем раствора этим же растворителем до метки и перемешивали. 5,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 25 мл 0,05 М раствора натрия тетрабората, 2,0 мл 10 % раствора 1-фтор-2,4-динитробензола в диоксане, выдерживали в течение 40 мин при температуре 40 °С, затем охлаждали в темном месте до комнатной температуры. Объем полученного раствора доводили до метки 50%-ным метанолом, перемешивали и фильтровали через фторопластовый фильтр с размером пор не более 0,5 мкм.

Смесь ДНФ-производных исследуемых компонентов получали аналогичным способом.

**Условия хроматографирования.** Хроматографирование проводили на жидкостном хроматографе LC – 20 AD, Shimadzu (Япония) методом обращенно-фазной ВЭЖХ на колонке Reprosil-Pur C18-AQ 150? 4 мм, с зернистостью сорбента 5 мкм в режиме термостатирования при 40°С. Полное время проведения анализа – 30 минут.

Градиентное элюирование осуществляется смешиванием двух элюентов:

- подвижная фаза «А» – 8,5% раствор метанола в фосфатном буферном растворе (доведенная до рН 2,0 кислотой ортофосфорной);
- подвижная фаза «В» – 85% раствор метанола в фосфатном буферном растворе (доведенная до рН 2,0 кислотой ортофосфорной).

Программа градиента представлена на рис. 1.

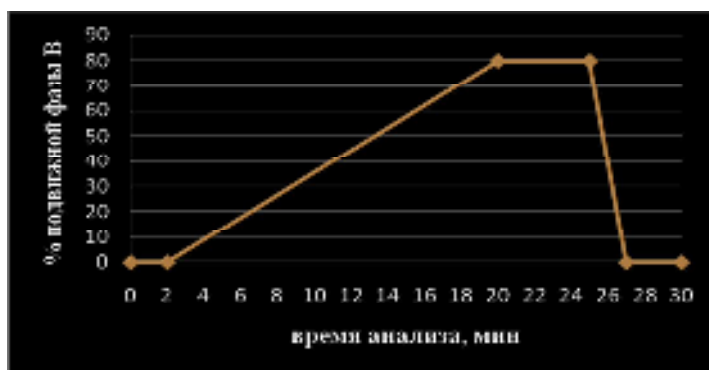


Рис. 1. Программа градиента по подвижной фазе «В»

Объем вводимой пробы – 5 мкл, скорость потока подвижной фазы 0,75 мл/мин. УФ-детектирование осуществляли при длине волны 375 нм (вольфрамовая лампа).

Хроматографирование проводили не менее 3 раз, по мере выполнения требований к пригодности хроматографической системы.

Идентификацию веществ проводили путем сравнения времени удерживания пиков, то есть время удерживания пиков ДНФ-производных таурина, карнозина и глутатиона в исследуемой смеси должны совпадать со временем удерживания пиков на хроматограмме ДНФ-производных стандартных образцов таурина, карнозина и глутатиона.

**Результаты исследования.** В результате эксперимента были получены хроматограммы 1-фтор-2,4-динитробензола, ДНФ-производных СО карнозина, таурина, глутатиона восстановленного и их смеси (рис. 2).

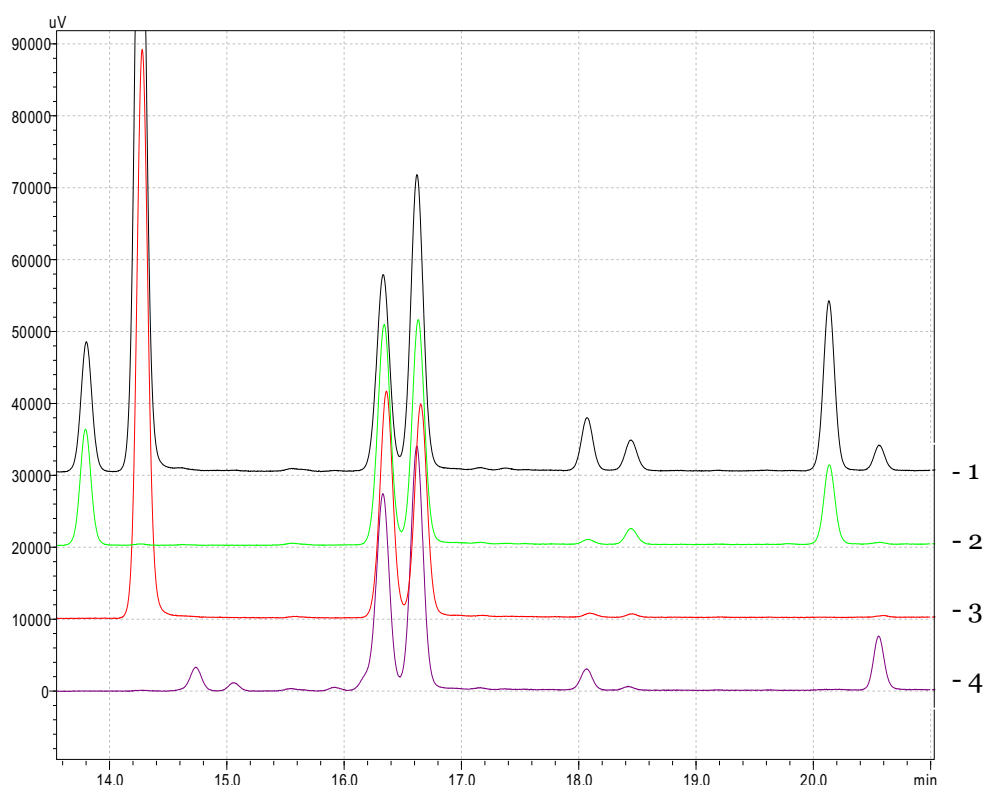


Рис. 2. Хроматограммы исследуемых образцов. 1 – хроматограмма смеси исследуемых компонентов; 2 – хроматограмма ДНФ-производного карнозина; 3 – хроматограмма ДНФ-производного таурина; 4 – хроматограмма ДНФ-производного глутатиона восстановленного

Для реагента – 1-фтор-2,4-динитробензола – при данных условиях хроматографирования характерно наличие двух пиков со временами удерживания 16,3 и 16,6 минут. На хроматограммах дериватов таурина, карнозина и глутатиона также наблюдаются аналогичные пики избытка реагента.

При дериватизации карнозина образуются два производных со временами удерживания 13,8 мин. и 20,1 мин. Время удерживания ДНФ-производного таурина составило 14,3 мин. ДНФ-производному глутатиона восстановленного соответствует пик со временем удерживания 20,5 мин.

На полученных хроматограммах пики производных СО карнозина, таурина и глутатиона совпадают с таковыми на хроматограмме исследуемой смеси. В связи с чем, можно сделать вывод о пригодности разработанной методики для разделения смеси исследуемых компонентов и их идентификации.

Таким образом, разработанная методика является воспроизводимой и может быть рекомендована для качественного анализа и дальнейшей разработки количественного определения таурина, карнозина и глутатиона при их совместном присутствии в различных лекарственных формах.

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг., Государственный контракт № П217 от 23 апреля 2010 г.

### Литература

1. Барам, Г.И. Новые возможности высокоэффективной жидкостной хроматографии в фармакопейном анализе / Г.И. Барам, Д.В. Рейхарт, Е.Д. Гольдберг, Б.Н. Изотов, М.О. Родинко, В.А. Хазанов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т.135. – №1. – С. 75-79.



2. Шаповалова, Е. Н. Хроматографические методы анализа: метод. пособие для спец. курса / Е.Н. Шаповалова, А.В. Пирогов ; под общ. ред. Е.Н. Шаповаловой. – М.: Изд-во МГУ им. М.В. Ломоносова, 2007. – 109 с.

3. Буланова, А. В. Хроматография в медицине и биологии: учебное пособие / А.В. Буланова, Ю.Л. Полякова; Федер. агенство по образованию. – 2-е изд. – Самара: Изд-во «Самарский университет», 2006. – 116 с.

4. Бойченко, А. П. Алифатические карбоновые кислоты как новые модификаторы для разделения 2,4-динитрофенильных производных аминокислот методом мицеллярной жидкостной хроматографии / А.П. Бойченко, А. Ю. Куликов, Л. П. Логинова // Вестник Харьковского национального университета. Серия: Химия. – 2006. – №731. – Вып. 14(37). – С. 101-111.

## **APPLICATION OF THE METHOD OF REVERSED-PHASE HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY TO SEPARATE MIXTURES AND IDENTIFICATION OF TAURINE, CARNOSINE AND GLUTATHIONE**

**M.A. Khalikova<sup>1</sup>**

**D.A. Fadeeva<sup>1</sup>**

**A.A. Zinchenko<sup>2</sup>**

**E.T. Zhilyakova<sup>1</sup>**

**O.O. Novikov<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Belgorod State University*

*<sup>2</sup>Ukrainian Center  
Pharmacopoeian quality of drugs,  
Kharkov*

*e-mail: khalikova@bsu.edu.ru*

The article presents the results of HPLC separation method to identify compounds and mixtures of amino acids nature. Provides a detailed procedure for obtaining DNP-derivatives of the substances and the conditions of chromatography. The results indicate the suitability of the developed method for separating mixtures and identification of taurine, carnosine and glutathione.

Key words: HPLC, taurine, carnosine, glutathione, identification, separation.



## РАЗРАБОТКА РЕКТАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА БАЗЕ ТАМБУКАНСКИХ ПЕЛОИДОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Х.Г. Карагулов<sup>1</sup>**  
**М.М. Евсеева<sup>3</sup>**  
**Э.Ф. Степанова<sup>2</sup>**  
**А.М.Темирбулатова<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> ООО «Бивитекс», г. Нальчик

<sup>2)</sup> Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия

<sup>3)</sup> ФГУ «Научный центр акушерства,  
гинекологии и педиатрии  
им. В.И. Кулакова»,  
г. Москва

e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

В статье изложены данные о грязелечении как одном из самых распространенных методов лечения гинекологических заболеваний. Разработан состав лекарственной формы – суппозиторий на базе тамбуканских пелоидов, обладающих антибактериальным, противовоспалительным, иммунокорректирующим действием. Проведены биофармацевтические исследования по выбору оптимальной суппозиторной основы с использованием двухфазного дисперсионного анализа. При этом концентрацию каротиноидов устанавливали спектрофотометрически. Проведена оценка качества суппозитория по основным показателям, которые были положены в основу разработки нормативной документации.

Ключевые слова: тамбуканская грязь, пелоидотерапия, гинекология, каротиноиды, суппозитории, масляный экстракт.

Грязелечение – самый распространенный метод использования естественных физических факторов в гинекологии. Пелоидотерапия улучшает гемо- и лимфодинамику органов малого таза, снижает активность экссудативного и инфильтративного процессов, размягчает спаечные структуры, усиливает гормональную функцию яичников, способствует развитию мышечных волокон [1,2]. Установлена взаимосвязь иммунологических эффектов пелоидотерапии с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и модулирующее влияние пелоидов на формирование иммунного ответа. Оптимизация функционирования иммунной системы может быть расценена как одно из проявлений саногенетического действия пелоидов, повышения адаптационных возможностей организма [7]. Кроме того, пелоиды, в том числе пелоиды Тамбуканского озера, являются природным источником антибиотиков за счет большого количества содержащихся в них спороносных бактерий, актиномицетов, плесневых грибов, значительная часть которых вырабатывает пенициллиноподобные вещества, и этим обусловлен антибактериальный эффект при лечении кольпитов и цервицитов.

Всестороннее изучение физико-химического состава и фармакологических свойств иловой грязи доказало ее многогранное местное, и общее действие на организм человека [7]. Лечебная грязь Тамбуканского озера является иловой высокоминерализованной, среднесульфидной с щелочной реакцией. В ней содержится большое количество неорганических солей (минерализация воды в озере колеблется от 30 до 100 г на литр, удельный вес ее 1,43) и минералов: кальция, магния, железа, цинка, селена, серебра, стронция, марганца, а также различных органических соединений и биологических компонентов (витаминов, гормонов, антибиотиков).

**Цель данной работы** – изучение пелоидов озера Тамбукан, расположенного в окрестностях города Пятигорска.

**Результаты.** В современных условиях на курортах и, вне курорта, наиболее удобными являются лекарственные препараты грязи. Благодаря разработанному нами способу экстракции комплекса из Тамбуканской лечебной грязи удалось получить лекарственное средство, не нарушая активности ее биологических ингредиентов и, практически, исключив потери ценнейших составляющих. Уникальностью данного метода является использование различных экстрагентов спирта этилового и растительного масла, обеспечивающих безотходность данного процесса, позволяющих извлечь весь



состав полезных веществ. Фирмой «Бивитекс» (г. Нальчик) разработаны нормы качества собственно Тамбуканской грязи и лекарственных форм на ее основе, разработаны методики количественного определения основных компонентов – каротиноидов и хлорофиллов с помощью спектрофотометрии. Именно эти активные вещества обуславливают фармакологическое действие грязи.

Из сырьевой субстанции получен ряд лекарственных препаратов: масляный экстракт пелоидов, спиртовая эссенция, грязевой концентрат для аппликаций, препарат «Паратамга» – смесь концентрата грязи с парафином, ректальные и вагинальные свечи, позволяющие широко использовать пелоидотерапию во внекурортных и даже домашних условиях. [8]. В результате применения комплексной технологии переработки были получены и апробированы следующие лекарственные средства.

**Тамбуканская лечебная грязь.** Состав: лечебная иловая грязь (80%) и собственно пластифицирующие добавки (20%). Препарат используют в виде компрессов и аппликаций, для вагинальных и ректальных тампонов.

Грязевые компрессы и аппликации применяют при хронических воспалительных заболеваниях матки, ее придатков, тазовой брюшины и клетчатки, при гипоплазии и гипотрофии матки, послеоперационных инфильтратах при стихании остроты процесса, перитонеальных тазовых спайках, трубном и маточном бесплодии воспалительного генеза и гипофункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковояичниковой системы [9, 10].

Вагинальные грязевые тампоны назначают при хронических рецидивирующих кольпитах и цервицитах, эндо- и миометритах, гипоплазии и гипотрофии матки, а сочетанное их использование с токами надтональной частоты с ректальным расположением электрода эффективно при перитонеальных тазовых спайках с фиксированной или субфиксированной ретродевиацией матки [6].

При ректальной пелоидотерапии создается возможность проведения грязи в более высокие отделы малого таза, этим достигается усиление теплового влияния, а также возможность рефлекторного воздействия на более обширную рецептивную поверхность. [4, 5]. Продолжительность курса лечения устанавливают в зависимости от тяжести заболевания, активности патологического процесса, его давности, общего состояния и состояния сердечно-сосудистой системы, учитывая при этом реактивность больных.

**«Паратамга».** Состав: парафин медицинский – 1 часть; нативная Тамбуканская грязь – 2 части; экстрактивные вещества иловой грязи Тамбуканского озера – 1 часть. «Паратамга» – термостойкое средство, сочетающее в себе все лечебные свойства Тамбуканской иловой грязи, экстрактивных веществ и теплоносителя парафина. Температура плавления препарата 40-42°C. Для аппликаций средство «Паратамга» можно применять многократно.

**Масляный экстракт пелоидов.** Лекарственный препарат не требует разведения и может быть применен в готовом виде, как для внутреннего, так и для наружного использования. Масляный экстракт обладает противовоспалительным, биостимулирующим, антибактериальным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием, ускоряет регенерацию [1, 8].

Для влагилищных тампонов используют 5 – 10 мл экстракта грязи. Применяют при хронических воспалительных и дистрофических процессах влагилица и шейки матки, а также в комплексном лечении эктопий [2].

Но наиболее эффективной и перспективной для использования в гинекологии лекарственной формы оказались суппозитории. Суппозитории обладают антибактериальным, противовоспалительным, обезболивающим и иммунокорректирующим действием, ускоряют регенерацию. Их используют в комплексной терапии воспалительных заболеваний влагилица и шейки матки (кольпитов и цервицитов), а также для ускорения очищения раны и эпидермизации эктопий после химической и лазерной деструкции [3]. Для этого их вводят во влагилице ежедневно на ночь. Длительное ректальное введение свечей показано при хронических воспалительных процессах матки

и ее придатков, перитонеальных тазовых спайках, при сопутствующих заболеваниях прямой кишки (трещинах и проктитах).

Учитывая эти положительные показатели для суппозиториев, нами были проведены необходимые биофармацевтические исследования *in vitro*, с целью выбора оптимальной основы. Предварительно было проведено прогнозирование результатов с помощью двухфакторного дисперсионного анализа.

В качестве изучаемых факторов были взяты суппозиторные основы:

- А-1 – твердый жир;
- А-2 – масло какао с 10% добавкой воска;
- А-3 – комбинированная жировая основа;
- А-4 – смесь ПЭГ – 1500 и 400 (соотношение 9:1).

В качестве ПАВ использовали:

- В 1 – эмульгатор № 1;
- В 2 – моноглицериды дитиллированные;
- В 3 – без эмульгатора;
- В 4 – с лецитином.

Изучение динамики высвобождения основного действующего компонента из суппозиториев проводили по каротиноидам методом диффузии через целлофановую мембрану: диализной средой являлся спирт этиловый в 70% концентрации. Концентрацию каротиноидов устанавливали спектрофотометрически (табл. 1).

Таблица 1

**Матрица планирования и результаты определения концентрации (в%) от содержания высвободившихся каротиноидов из суппозиториев (интервал 30 мин.)**

Фактор А	Фактор В			
	В 1	В2	В 3	В4
	1	2	3	4
А1	1) 7,4	2) 5,2	3) 7,8	4) 4,2
	8,6	5,9	7,2	5,0
	8,0	6,4	8,4	3,7
А2	5) 9,2	6) 10,9	7) 9,0	8) 15,3
	8,7	11,0	7,8	16,0
	7,3	11,6	6,7	14,7
А3	9) 10,1	10) 11,8	11) 17,2	12) 15,7
	12,7	12,0	15,8	14,0
	11,4	12,6	18,0	17,4
А4	13) 4,0	14) 6,6	15) 6,4	16) 6,9
	3,7	10,7	7,1	8,9
	5,2	8,6	6,8	7,7

Дисперсионный анализ полученных данных приведен в табл. 2.

Как следует из представленных данных, природа изученных суппозиторных основ и ПАВ оказывали значимое ( $F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$ ) влияние на высвобождение каротиноидов из приготовленных суппозиториев.

На основании полученных данных составлен ряд влияния изучаемых факторов на интенсивность высвобождения каротиноидов. Наибольшее влияние на высвобождение каротиноидов из суппозиториев оказывает вид суппозиторной основы и фактор взаимодействия основы и ПАВ.

Проверка различия средних значений результатов значимых факторов с помощью множественного рангового критерия Дункана позволили построить следующие ряды влияния:  $a_3 > a_2 > a_4 > a_1$  и  $b_4 > b_3 > b_2 > b_1$ .

Таким образом, наиболее быстрое высвобождение каротиноидов отмечается из композиций на заводской жировой основе с лецитином. Для полиэтиленоксидной основы установлено более медленное высвобождение вещества из суппозиториев.

Для последующих исследований нами отобраны суппозиторные композиции на жировой основе с лецитином.



Таблица 2

**Дисперсионный анализ результатов определения высвобождения  
каротиноидов из суппозиторий по схеме двухфакторного плана  
с повторными опытами**

Источник изменчивости	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат	F эксп. P = 0,05	F табл. P = 0,05
Фактор А	458,69	3	152,9	148,45	2,9
Фактор Б	46,83	3	15,61	15,61	2,9
А*В–взаимодействие	185,94	9	20,66	20,66	2,25
Ошибка	32,98	32	1,03	-	-
Общая сумма	5077,37	47	-	-	-

Определение структурно-механических показателей суппозиторных масс проводили с помощью ротационного вискозиметра «Реотест-2» с конусно-пластинчатым устройством.

Установлено, что вязкость систем падает с увеличением скорости сдвига, а величина касательного напряжения сдвига возрастает. Это свидетельствует о наличии структуры в изучаемых суппозиторных массах. На основании результатов определения зависимости касательного напряжения сдвига от скорости деформации построены реограммы течения суппозиторных масс.

Течение начинается не мгновенно, а лишь после определенного приложенного усилия, необходимого для разрыва элементов структуры. Касательное напряжение сдвига для систем на жировой основе возрастает до определенных значений, после этого следуют участки прямой, указывающие на разрушение структуры. В период убывающего напряжения сдвига вязкость исследуемых систем практически не восстанавливается, что вместе с большой величиной расхождения между восходящей и нисходящей кривыми свидетельствует о доминировании в системе невосстанавливающихся конденсационных связей. Реограмма находится в области структурно – механического оптимума консистенции суппозиторных основ.

Величина значений механической стабильности для исследуемых систем (2,5-3,1) свидетельствует о наличии в структуре обратимых тиксотропных связей, восстанавливающихся после приложения значительных сил деформации, и следовательно, позволяет прогнозировать стабильность систем при длительном хранении.

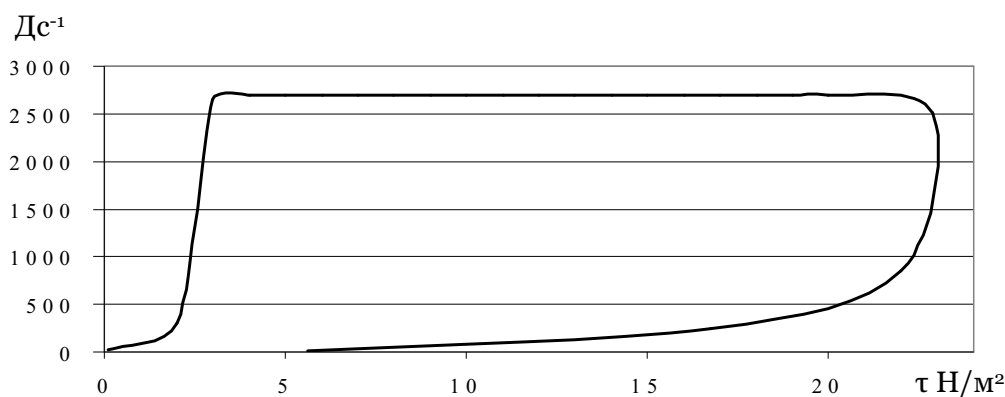


Рис. 1. Реограмма течения суппозиторной массы на жировой основе с лецитином

В результате биофармацевтических исследований и изучения структурно-механических свойств нами разработан состав суппозиториев с масляным экстрактом Тамбуканской грязи.

Основа жировая (твердый жир)	1,76
Тамбуканской грязи экстракт масляный	0,2
Лецитин	0,04
Общая масса	2,0

**Технология:** суппозитории готовили методом выливания с помощью плавления основы и смешивания с другими гидрофобными компонентами.

Оценку качества суппозиториев проводили в соответствии с требованиями ГФ ХП изд., содержание каротиноидов определяли в соответствии с разработанным методом анализа спектрофотометрически. Показатели качества приведены в табл. 3.

Установленные показатели были положены в основу разработки нормативной документации на суппозитории с лекарственным препаратом Тамбуканской грязи.

Таблица 3

**Органолептические и физико-химические показатели суппозиториев с масляным экстрактом Тамбуканской грязи**

Показатель	Методы	Норма
Описание	Визуальный	Суппозитории в форме торпеды с заостренным концом
Подлинность каротиноиды	Цветная реакция	Сине-зеленое окрашивание с хлоридом сурьмы в хлороформе
Каротиноиды и хлорофиллы	Спектрофотометрия	Максимум при 450±3 нм максимум при 662±3 нм
Средняя масса	Отклонения не более ±5%	2,0±0,12
Время полной деформации	Не более 15 мин	Соответствует
Микробиологическая чистота		Не более 100 бактерий и грибов суммарно в 1 г при отсутствии <i>Pseudomonas aotusinos</i> , и бактерий семейства <i>Enterobacteriaceae</i>
Количественное определение: сумма каротиноидов	0,0015-0,0017 в одном суппозитории	Соответствует

**Заключение.** Проведены технологические, биофармацевтические и реологические исследования по разработке состава и технологии суппозиториев на жировой основе, содержащих масляный экстракт Тамбуканских пелоидов. Показана их перспективность как в технологическом, так и в фармакотерапевтическом отношениях.

**Литература**

1. Гринзайд, М.И. Иммуномодулирующие эффекты физических факторов: Пособие для врачей / М.И. Гринзайд [и др.]. – Пятигорск, 1996. – 29с .
2. Евсеева, М.М. Внекурортное применение природных лечебных факторов при лечении, реабилитации и профилактике гинекологических заболеваний / М.М. Евсеева // Вопр. курортол. – 2006. – №4. – С.44-49.
3. Евсеева, М.М. Применение пелоидов в комплексном лечении псевдоэрозий шейки матки//Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний/Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: ПАНТОРИ, 2005. – С.357-358.
4. Евсеева, М.М. Применение пелоидных препаратов в комплексном лечении воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки/ М.М. Евсеева, В.Н. Серов // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». – 2005. – С.377-378.
5. Евсеева, М.М. Применение лечебной грязи во внекурортной терапии хронического воспаления органов таза/ М.М. Евсеева В.М. Стругацкий // Российский конгресс «Генитальные инфекции и патология шейки матки». – М., 2004. – С.90-91.
6. Евсеева, М.М. Физические факторы в восстановительном лечении женщин с тазовыми перитонеальными спайками и ретродевиацией матки / М.М. Евсеева // Третий международный конгресс «Восстановительная медицина и реабилитация 2006». – М., 2006. – С.54-55.



7. Калинин, С.В. Физиология грязелечения как частный случай неспецифической адаптации организма / С.В. Калинин // *Вопр. курортол.* – 2006. – №5. – С.29-31.

8. Карагулов, Х.Г. Разработка малоотходной технологии лекарственных препаратов пелоидов Тамбуканского озера, их исследование и стандартизация: автореф. дис. ... к.ф.н. / Х.Г. Карагулов. – Пятигорск, 2002. – 21 с.

9. Родин, Ю.А. Грязелечение Тамбуканской иловой грязью (методреком). / Ю.А. Родин, А.А. Ушаков. – М.: Главный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 2004, 33 с.

10. Струацкий, В.М. Восстановительное лечение больных хроническим воспалением органов таза: опыт внекурортной гидро-, пелоидо- и электротерапии / Ю.А. Родин, А.А. Ушаков // *Материалы IV Российского форума «Мать и дитя».* – 2002. – С.383-384.

## **DEVELOPMENT OF RECTAL MEDICAL PRODUCTS ON THE BASIS OF TAMBUKANSKY PELOIDS AND POSSIBILITIES OF THEIR USE IN GYNECOLOGICAL PRACTICE**

**H.G. Karagulov<sup>1</sup>**

**M.M. Evseeva<sup>3</sup>**

**E.F. Stepanova<sup>2</sup>**

**A.M. Temirbulatova<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Limited liability company «Bivitex», Nalchik*

<sup>2)</sup> *Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk*

<sup>3)</sup> *Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Pediatrics of the V.I. Kulakov, Moscow*

*e-mail: e.f.stepanova@mail.ru*

In article the data about mud cure as one of the most widespread methods of treatment of gynecologic diseases is stated. The structure of the medicinal form-suppositorii, on the basis of Tambukansky peloids, possessing antibacterial, anti-inflammatory, immunomodulatory is developed by action. Biopharmaceutical researches for choice optimum suppository bases with use of the diphasic dispersive analysis are carried out. Thus concentration carotinoids established spectrophotometric analysis. The quality estimation of suppositories on the basic indicators which have been taken as a principle workings out of the standard documentation is spent.

Key words: the Tambukansky dirt, peloidotherapy, gynecology, carotinoids, suppositories, an oil extract.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ТОНЗИЛЛИТАМИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

**И.В. Спичак**  
**О.Г. Панкратова**  
**Н.В. Автина**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: avtina@bsu.edu.ru*

Разнообразие лекарственных препаратов; отсутствие формулярных списков ЛС, адаптированных для эффективного применения в амбулаторно-поликлинических учреждениях; высокая востребованность индивидуального подхода к каждому пациенту в современных условиях обуславливают острую необходимость по оптимизации лекарственного обеспечения детей в поликлинике. На примере ЛОР-заболеваний в результате фармакоэкономических исследований сформированы ценовые комплексы ЛС для лечения детей с тонзиллитом различной степени тяжести в амбулаторно-поликлинических условиях, оптимальные с точки зрения фармакотерапевтических, экономических и потребительских требований.

Ключевые слова: ассортиментные портфели, формулярные списки, потребительские предпочтения, фармакотерапевтическая эффективность, тонзиллит, амбулаторно-поликлинические условия.

В структуре общей заболеваемости инфекции ЛОР-органов занимают второе место, составляя 19% от всех болезней. К числу самых распространённых относятся тонзиллофарингиты, отиты, ангины и синуситы. Особенно уязвимыми в отношении этих заболеваний являются дети, чаще всего раннего возраста – до 60% [4, 5].

При возникновении острых заболеваний у детей родители в первую очередь обращаются в амбулаторно-поликлиническое учреждение, в условиях которого качество и рациональность назначаемой терапии оказывают большое влияние на процесс излечения [1]. Однако разнообразие ассортимента лекарственных средств, отсутствие формулярных списков препаратов для лечения детей в поликлинических условиях, наблюдаемое в настоящее время по большинству нозологий, затрудняют оптимальный выбор терапии врачом. Более того, выбор необходимо осуществлять с учетом предпочтений и экономических возможностей пациента, так как назначаемый фармакотерапевтический комплекс он приобретает самостоятельно [2, 3]. В связи с этим актуальным является разработка организационных технологий формирования комплексов ЛС для лечения детей с ЛОР-заболеваниями в амбулаторно-поликлинических учреждениях с учетом предпочтений пациентов и подходов фармакоэкономики.

**Целью исследования** является оптимизация лекарственного обеспечения детей с тонзиллитами в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

**Объекты исследования.** 394 амбулаторные карты пациентов МУЗ «Детская городская поликлиника № 4» и МУЗ «Детская городская поликлиника № 3» г. Белгорода с диагнозом «тонзиллит» в возрасте от 7 до 17 лет за период с 2005 по 2010 гг.; 20 анкет социологического опроса врачей-оториноларингологов; официальные источники информации о ЛС: «Государственный реестр лекарственных средств» (2005 – 2010 гг.); справочные издания «Энциклопедия лекарств: Регистр ЛС России» (2005 – 2010 гг.); «Справочник Видаль» (2005 – 2010 гг.); «Справочник Машковский» (2005 – 2010 гг.); «Справочник синонимов ЛС» (2005 – 2010 гг.).

**Методы исследования.** Экономико-статистические (сравнения, группировки, ранжирования); социологические (экспертной оценки); маркетинговые; контент-анализ; фармакоэкономические методы (XYZ-, ABC-, VEN- анализ; совместный, стоимостной анализ), графический метод.

Для реализации цели разработана концепция исследования, включающая 3 блока: анализ российского и регионального фармацевтических рынков лекарственных средств (ЛС) для лечения тонзиллитов; разработка медико-социального портрета ребёнка

с тонзиллитом – пациента детской поликлиники; фармакоэкономическое исследование лекарственного обеспечения детей с тонзиллитами в амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ), содержащее 9 этапов: создание информационной базы данных по назначениям ЛС в поликлинике; структурный анализ ассортимента ЛС; детальный внутригрупповой анализ ассортимента ЛС; ABC – анализ; XYZ – анализ; трехмерный анализ ассортимента ЛС в АПУ по критерию «назначение ЛС – затраты на курс лечения – стоимость ЛС»; VEN-анализ с учетом потребительских критериев; формирование ассортиментных портфелей ЛС, отвечающих требованиям высокой эффективности и доступности для пациента с различным уровнем достатка; определение потребительской стоимости ассортиментных портфелей ЛС.

На первоначальном этапе в соответствии с концепцией исследования разработан макроконтур российского фармацевтического рынка ЛС, применяемых для лечения тонзиллитов, который включает 155 (36,2%) международных непатентованных наименований (МНН) и 428 (100%) торговых наименований (ТН) ЛС для лечения тонзиллита из 12 фармакологических групп согласно АТХ-классификации.

Установлено, что фармацевтический рынок представлен, в основном, противомикробными ЛС для системного применения (66,02%), лидирующее место среди которых занимает группа «бета-лактамы» (J01D) – 28,03%. По производственному признаку преобладают ЛС зарубежных производителей (53,35%); первая рейтинговая позиция принадлежит компании Natur Product Europe (Нидерланды) – 98,3%. Доминирующую долю занимают монопрепараты (80,58%). Изучаемый ассортимент в 89,09% случаев представлен твердыми лекарственными формами (ЛФ), а именно таблетками – 45,46%. Степень обновления ассортимента составляет 40% ( $I_o = 0,4$ ).

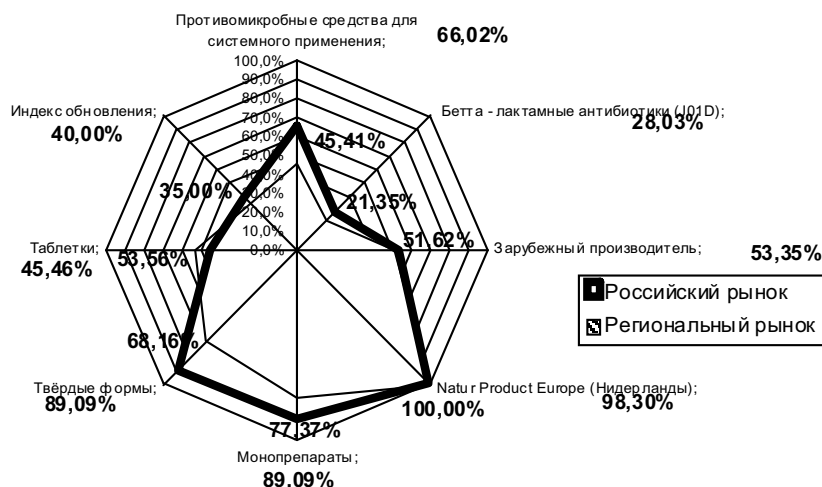


Рис. Ассортиментные контуры российского и регионального фармацевтических рынков ЛС для лечения тонзиллита, %

Маркетинговый анализ ассортимента ЛС регионального рынка (г. Белгород) показал, что мезоконтур формируют 131 МНН ЛС (30,6%) и 210 ТН ЛС (49,06%) для лечения тонзиллита из 11 фармакологических групп согласно АТХ – классификации. Ассортиментный мезоконтур регионального рынка ЛС также представлен противомикробными средствами для системного применения – 45,41%; среди которых группа «бета – лактамы» (J01D) составляет 21,35%. По производственному признаку преобладают препараты зарубежных производителей – 51,62% всех ЛС. Среди фармацевтических фирм первое место также занимает Nature Product Europe (100%). Изучаемый ассортимент мезоуровня аналогичен ассортименту российского рынка и представлен твердыми ЛФ (68,16%), преимущественно таблетками – 53,56%, которые имеют монокомпонентный со-



став – 77,37%. Степень обновления ассортимента мезоконтур регионального рынка ЛС составляет 35% ( $I_0=0,35$ ) (рис.1).

В результате маркетингового исследования регионального рынка ЛС для лечения тонзиллита установлено, что ассортиментный контур данного рынка входит в границы российского и аналогичен ему по основным параметрам.

Выявлено, что на фармацевтических рынках представлено значительное количество ЛС, в том числе новых, что затрудняет рациональный выбор препаратов врачом и оценку их эффективности. В соответствии с вышеизложенным актуальным является проведение фармакоэкономических исследований ассортимента ЛС, предназначенных для лечения тонзиллита.

На следующем этапе в результате статистической обработки данных 394 амбулаторных карт пациентов, страдающих тонзиллитами, сформирован медико-социальный портрет потребителя медицинских услуг. Установлено, что это ребенок женского или мужского пола (по 50%), младшего школьного возраста (49,71%), в 93,08% случаев страдающий хроническим тонзиллитом, компенсированной формы (74,86%), с сопутствующей ОРВИ (32,3%). За весь период наблюдения болел однократно (66,13%), преимущественно в весеннее время года (31,38%). В 7,45% случаев зарегистрировано несвоевременное обращение к ЛОР-врачу.

В ходе социологического исследования предпочтений в выборе ЛС родителями пациентов выявлены основные потребительские критерии назначаемого комплекса ЛС в АПУ: высокая терапевтическая эффективность и выраженное клиническое действие; отсутствие или малое число побочных эффектов; удобство применения ЛФ для детей в домашних условиях (сиропы, капли, таблетки); доступная цена, как в приобретении одного ЛС, так и всего комплекса препаратов.

В ходе сегментации респондентов по покупательской способности установлен верхний стоимостной предел приобретаемых ими фармакотерапевтических комплексов ЛС: до 600 руб. (33%); до 1000 руб. (45%); и свыше 1000 руб. (22%).

На следующем этапе реализован фармакоэкономический блок исследований. С этой целью в ходе контент – анализа амбулаторных карт пациентов сформирован информационный массив ЛС, назначаемых врачом в поликлинике, включающий 89 МНН ЛС и 105 ТН ЛС, из 10 фармакологических групп согласно АТХ – классификации.

Установлено, что в структуре ассортимента ЛС по фармакологическим группам первое место принадлежит группе ЛС, действующих на респираторную систему (R) – 34,1%, второе – группе противомикробных средств для системного применения (J) – 25% и третье – дерматологическим средствам (D) – 12,5%; на долю прочих приходится 28,4%.

В структуре потребления доминирующими являются средства, действующие на респираторную систему (R) – 32,1%; затем следуют противомикробные средства для системного применения (J) – 18,0%; на третьем месте дерматологические средства (D) – 12,8%; прочие ЛС составляют 37,1% (табл. 1).

В ходе сегментационного анализа установлено, что большинство данных препаратов представлено твердыми ЛФ (65,37%), таблетками (47,88%), монокомпонентного состава (74,28%).

При проведении детального внутригруппового анализа выявлены нерациональные подходы в назначениях ЛС: распространенность полипрагмазии -назначение сразу нескольких ЛС из одной и той же фармакологической группы и, зачастую, в одинаковой ЛФ; отсутствие указания курса лечения и дозировки ЛС; нецелесообразность назначения некоторых ЛФ (например, инъекционных) для применения в амбулаторных условиях; нерациональность назначения ЛС с учетом физиологических особенностей детского организма и его возраста, а также выраженности побочных эффектов (например, назначение Эритромицина, Линкомицина и т.д.) и др.

Далее в соответствии с концепцией исследования осуществлен многоаспектный сегментационный анализ ассортимента ЛС, применяемых для лечения тонзиллита у детей в условиях АПУ. Так, с целью определения затрат, связанных с приобретением назначенных ЛС осуществлено ранжирование ассортимента с применением *ABC-анализа* по стоимости препаратов на курс лечения. Установлено, что группу «А»



(17,54%) составляют лекарства с величиной затрат на курс лечения *от 600 руб.*: Рибомунил, Вобэнзим, Иммунал, Имудон, Амоксиклав, Аугментин, Вильпрафен Соллютаб, Линекс и Нимесил и др.

Группа «В» сформирована за счет ЛС с затратами на курс лечения *от 200 руб. до 600 руб.* (33,33%): Эриус, Биопарокс, ИРС-19, Флемоклав Соллютаб, Аципол, Бронхомунал П, Центрум и др.

Группу «С» формируют 49,13% наименее затратных медикаментов (*до 200 руб.*). Это такие препараты, как: Тантум Верде, Стопангин, Граммидин, Тонзилгон Н (драже), Нурофен для детей, Пиковит Плюс, Сумамед и др.

Таблица

**Структура ассортимента и потребления лекарственных средств,  
назначаемых для лечения тонзиллитов у детей в АПУ,  
согласно АТХ-классификации**

№ п/п	Код АТХ	Наименование ФТГ	Ассортимент (наименование ЛС)		Потребление (количество упаковок)	
			%	Ранг	%	Ранг
1.	R	Средства, действующие на респираторную систему	34,1	1	32,1	1
2.	J	Противомикробные средства для системного применения	25,0	2	18,0	2
3.	D	Дерматологические средства	12,5	3	12,8	3
4.	L	Антинеопластические и иммуномоделирующие средства	10,22	4	12,3	4
5.	A	Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм	7,95	5	10,9	5
6.	B	Средства, влияющие на кроветворение и кровь	3,41	6	1,1	9
7.	M	Средства, влияющие на опорно-двигательный аппарат	2,27	7	3,6	6
8.	S	Средства, действующие на органы чувств	2,27	7	3,5	7
9.	N	Средства, действующие на нервную систему	1,14	8	2,2	8
10.	V	Различные средства	1,14	8	3,5	7
Итого:			100		100	

На следующем этапе исследования проведен частотный XYZ – анализ с целью ранжирования ассортимента ЛС по частоте назначений – от наиболее часто назначаемых к наименее назначаемым. Установлено, что группу «Х» (21,21%) составляют препараты со значениями  $K_n$  от 21,38 до 3,93: Тонзилгон, Хлорофиллипт, Иммунал, Глюконат кальция и др. Группа «У» сформирована за счет 27,27% ЛС со значениями  $K_n$  от 2,70 до 1,62: Малавит, Ринофлуимуцил, Клацид, Сумамед и т.д. Группу «Z» определяют 51,52% ЛС, имеющих незначительные показатели назначения, с  $K_n$  от 0,83 до 0,05. Это такие препараты, как: Тантум Верде, Стопангин, Кудесан, Лимфомиозот, Ксилен, Називин, Пиносол, масло туи, Дерматол, Борный спирт и др.

Далее осуществлен *трехмерный анализ ассортимента ЛС в АПУ по критерию «назначение ЛС-затраты на курс лечения – стоимость ЛС»*. Определено, что в большинстве случаев врачи отдают предпочтение дорогостоящим ЛС с дорогим курсом лечения (45,5%). Такая ситуация, на наш взгляд, является недопустимой, так как большинство родителей не имеют возможности приобрести даже один препарат из указанного ценового сегмента, не говоря уже о комплексе ЛС.

В связи с этим на следующем этапе проведена экспертная оценка рациональности назначения ЛС в АПУ с привлечением врачей-экспертов с целью формирования формулярных списков препаратов.

В основу VEN – анализа положен методический подход с учетом следующих положений.

1. Фармакотерапевтический комплекс ЛС должен включать препараты направленного действия, охватывать все патогенетические звенья заболевания и отвечать требованиям рациональности.

2. Выбор фармакотерапии должен осуществляться с учетом степени тяжести заболевания (компенсированная и субкомпенсированная формы тяжести тонзиллита).

3. Рекомендованные ЛС должны отвечать следующим требованиям:

3.1. Возможность использования ЛС в детской практике.

3.2. Рациональность ЛС по показателю «фармакотерапевтическая эффективность – цена».

3.3. Оптимальность соответствия потребительским критериям (удобство применения ЛФ, дозировка препарата, кратность приема и т.д.).

На первом этапе VEN-анализа с участием 20 высококвалифицированных врачей-отоларингологов с коэффициентом компетентности 0,92 сформированы фармакотерапевтические комплексы ЛС для лечения компенсированной и субкомпенсированной степени тяжести тонзиллита. Так, в частности, по рекомендациям специалистов, комплекс ЛС для лечения компенсированной формы хронического тонзиллита включает препараты следующих фармакотерапевтических групп: противомикробные средства для местного применения, антисептические средства, витамины. В терапии субкомпенсированной формы хронического тонзиллита – противомикробные средства для системного применения, витамины, антисептические средства, НПВС, антигистаминные средства, препараты, нормализующие микрофлору кишечника, иммуномодуляторы.

На следующем этапе проведена экспертная оценка рациональности назначения ЛС выявленных фармакотерапевтических групп в АПУ. С учетом полученных экспертных «средневзвешенных оценок» ЛС осуществлено сегментирование ассортимента ЛС на группы: О (*обязательные ЛС*), I (*важные ЛС*), S (*второстепенные ЛС*).

Так, на долю обязательных (О) лекарственных препаратов с высокой «средневзвешенной оценкой» (2,0 – 1,5 балла) приходится 32,9% ассортимента назначаемых ЛС: Рибомунил, Имудон, Бронхо-Мунал П, Лизобакт, Биопарокс, ИРС-19, Тонзилгон Н (капли), Аугментин, Хлорофиллипт, Сумамед, Граммидин, Ингалипт и т.д.

Группу важных препаратов (I) (40,4%) со средней «средневзвешенной оценкой» (1,5 – 1,0 балл) формируют следующие ЛС: Линекс, Супрастин, Эриус, Лактобактерин, Пиковит Плюс, Компливит, Мульти-табс Иммуно Плюс, Алфавит для детей, Аципол, Муль-табс Юниор, Лоратадин, Кларитин, Зодак и Вобэнзим и т.д.

Группу второстепенных ЛС (S) (26,7%) составляют препараты с низкими «средневзвешенными оценками» (1,0 – 0,0 балл): Деринат, Малавит, Калпол, Граммидин с анестетиком, Панадол, Эхинацея и Стоматидин и т.д. Определено, что препараты группы S редко применяются для терапии тонзиллитов, их основное фармакологическое действие в большинстве случаев направлено на лечения сопутствующих заболеваний.

На следующем этапе сформированы ассортиментные портфели ЛС для лечения тонзиллита с учетом степени тяжести заболевания, а также стоимостных характеристик. Так, фармакотерапевтический комплекс ЛС до 600 рублей образуют эффективные препараты, преимущественно дженерики; перечень ЛС со стоимостью до 1000 рублей формируют препараты оптимальные по соотношению «фармакотерапевтический эффект – цена»; комплекс препаратов до 2000 рублей составляют, главным образом, оригинальные ЛС, отвечающие требованиям максимальной безопасности, удобства приема, кратности и длительности применения.

Экспертная оценка ЛС соответствия потребительским критериям показала, что свыше 60% ЛС предлагаемого ассортимента удовлетворяют потребностям пациентов. Неполное удовлетворение, на наш взгляд, обусловлено ограниченностью детских ЛФ в ассортименте фармацевтического рынка.

Таким образом, в результате исследования сформированы ценовые комплексы ЛС для лечения детей с тонзиллитом различной степени тяжести в АПУ, оптимальных с точки зрения фармакотерапевтических, экономических и потребительских требований. Разработанные ассортиментные портфели ЛС позволяют: облегчить работу врача



АПУ; повысить качество оказания медицинской помощи детям; обеспечить удовлетворенность потребителя услуг медицинского учреждения и оптимизировать лекарственное обеспечение детей, страдающих тонзиллитами.

### Литература

1. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, А.Г. Ильин // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 4-8.
2. Грачева, А.Г. Врач-педиатр и проблемы первичной медико-санитарной помощи детям / А.Г. Грачева // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 3. – С. 54-58.
3. Дорофеева, В.В. Исследования факторов потребительского поведения, влияющих на интегрированную оценку воспринимаемого качества фармацевтической помощи / В.В. Дорофеева, О.В. Синайская // Вестн. РУДН. – 2004. – №4. – С. 56-64.
4. Егорова, О.А. Особенности антимикробной терапии ЛОР – инфекций у детей / О. А. Егорова // Фарматека. – 2008. – № 4. – С. 45 – 49.
5. Радциг, Е.Ю. Макролиды: возможности применения в лечении различной ЛОР – патологии у детей / Е. Ю. Радциг // Фарматека. – 2008. – № 1. – С. 27 – 32.

## THE OPTIMIZATION OF PHARMACEUTICAL HELP FOR CHILDREN WITH TONSILLITIS IN POLYCLINIC

**I. V. Spichak**  
**O. G. Pankratova**  
**N. V. Avtina**

*Belgorod  
State  
University*

*e-mail: avtina@bsu.edu.ru*

The high important of optimization pharmaceutical help for children in policlinic are declared many remedy, deficiency formulary lists for treatment in policlinic and need of individual attention. In our work we formed the assortment bags of remedy for treatment children's tonsillitis in different severity level with optimal pharmacotherapeutic action, economic opportunity and preference patients in polyclinic.

Key words: assortment bags, formulary lists, preference patients, pharmaceutical efficiency, tonsillitis, policlinic.

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИПОКСЕНА В СОСТАВЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ

**С.О. Лосенкова<sup>1</sup>**  
**Э.Ф. Степанова<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Смоленская  
государственная  
медицинская  
академия*

*<sup>2</sup>Пятигорская  
государственная  
фармацевтическая  
академия*

*e-mail: losenkova-so@mail.ru*

В статье представлены сведения о разработке легко воспроизводимой методики количественного определения гипоксена(поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия) в составе трансдермального пластыря.

Ключевые слова: УФ-спектрофотометрия, трансдермальный пластырь с гипоксеном, спектры поглощения, методика количественного определения.

Спектрофотометрия используется в фармацевтическом анализе для установления подлинности лекарственных веществ, определения степени их чистоты, количественного определения. Характеризуется высокой специфичностью, чувствительностью и точностью измерений. Спектрофотометрический метод анализа используют не только для количественного определения ингредиентов в однокомпонентной, но и в многокомпонентной лекарственной форме. Но только в том случае, если спектр поглощения анализируемого лекарственного вещества имеет участок, свободный от наложения светопоглощения мешающих ингредиентов или поглощение мешающих ингредиентов настолько мало, что им можно пренебречь.

Нами предложен состав матричного трансдермального пластыря: субстанции гипоксена (поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия), пропиленгликоля-1,2, поливинилпирролидона К 30 (ПВП К 30), натрия метабисульфита, спирта этилового 95%. Гомогенизацию смеси и растворение препарата проводили под воздействием источника ультразвука (ультразвуковой скальпель УРСК-7н) в течение 30 секунд (22-25 кгц). Полученную вязкую пластырную массу наносили на непроницаемую плёнку-подложку с неметаллизированной стороны площадью 25 см<sup>2</sup> и высушивали при комнатной температуре 24 часа.

Согласно фармакопейной статьи предприятия (ФСП) спектрофотометрический метод анализа используется для идентификации и количественного определения препарата в лекарственной форме (ЛФ). УФ-спектр поглощения водного раствора поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия измеряется в диапазоне волн 200-380 нм [1].

Для разработки методики спектрофотометрического анализа количественного определения поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в составе трансдермального пластыря в присутствии вспомогательных веществ нами проанализированы электронные спектры поглощения рабочего стандартного образца поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия, вспомогательных веществ ПВП К-30 BioChemica (поливинилпирролидон среднемолекулярный с М.м. 40000 g/mol), пропиленгликоля-1,2, натрия метабисульфита, матрицы с лекарственным веществом (ЛВ) в воде бидистиллированной в интервале длин волн от 200 до 380 нм. Спектры поглощения фиксировали в режиме их наложения на спектрофотометре СФ-2000-02. В качестве растворов сравнения использовали воду бидистиллированную.

Состав матрицы с ЛВ растворяли в мерной колбе на 100,0 мл в части воды бидистиллированной. Помещали на водяную баню до полного растворения компонентов матрицы. После охлаждения раствор доводили до метки. Далее 1,0 мл данного разведения помещали в мерную в колбу на 50,0 мл и доводили водой до метки. Полученное

разведение анализировали спектрофотометрически в диапазоне волн 200-380 нм в кювете с толщиной слоя 10мм [1]. Аналогично готовили разведение ПВП К-30, пропиленгликоля-1,2, натрия метабисульфита.

Параллельно регистрировали УФ-спектры стандартного образца гипоксена. В настоящее время в спектрофотометрии наиболее часто используется способ расчёта, основанный на сравнении поглощения анализируемой лекарственной формы, содержащей ЛВ с поглощением стандартного образца аналогичного наименования, измеренным в одинаковых условиях. Такой подход позволяет исключить влияние многочисленных факторов (погрешности разведения, установки длины волны, влияние температуры).

Для приготовления раствора стандартного образца 0,1г (точную навеску) поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяли в части воды бидистиллированной. Помещали на водяную баню до полного растворения ЛВ. После охлаждения раствора доводили до метки. 1,0 мл разведения помещали в колбу на 50,0 мл и доводили до заданного объёма тем же растворителем. Измерение оптической плотности проводили, выбирая максимальное значение (А) при длине волны от 302 до 307 нм в диапазоне волн 200-380 нм. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Результаты спектрофотометрического исследования рабочего стандартного образца (РСО) (поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия) и компонентов матрицы в водном растворе**

Исследуемый образец	Максимум поглощения, нм
Поли(дигидроксифенилен)тиосульфат натрия РСО ( $2 \cdot 10^{-5}$ )	Плечо
Матрица с поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом натрия, раствор ( $2 \cdot 10^{-5}$ )	Плечо
ПВП К-30 раствор ( $6,6 \cdot 10^{-5}$ )	Нет максимума
Пропиленгликоль-1,2 ( $4,5 \cdot 10^{-5}$ )	Нет максимума
Натрия метабисульфит ( $0,023 \cdot 10^{-5}$ )	Нет максимума

Максимум поглощения ПВП К-30 зафиксирован только в диапазоне волн 200-380нм и составляет  $217 \pm 2$ нм.

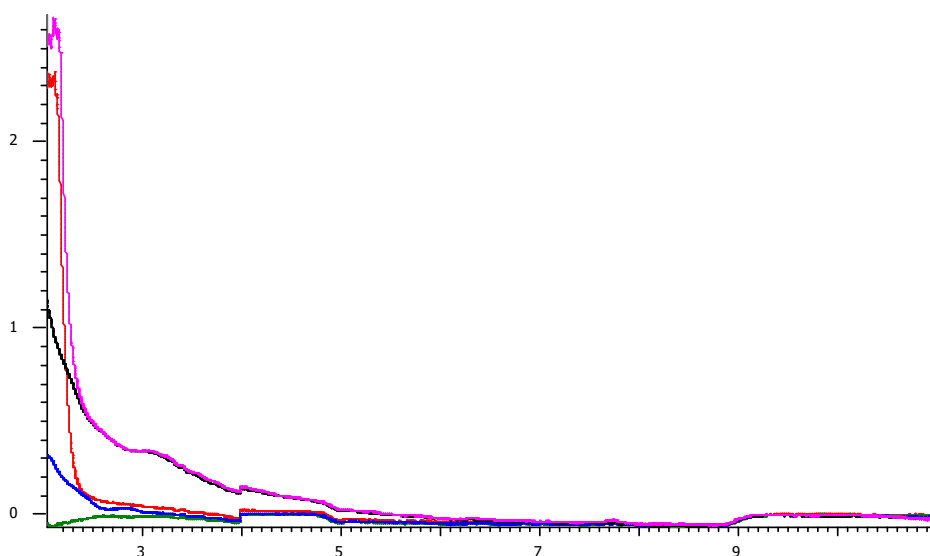
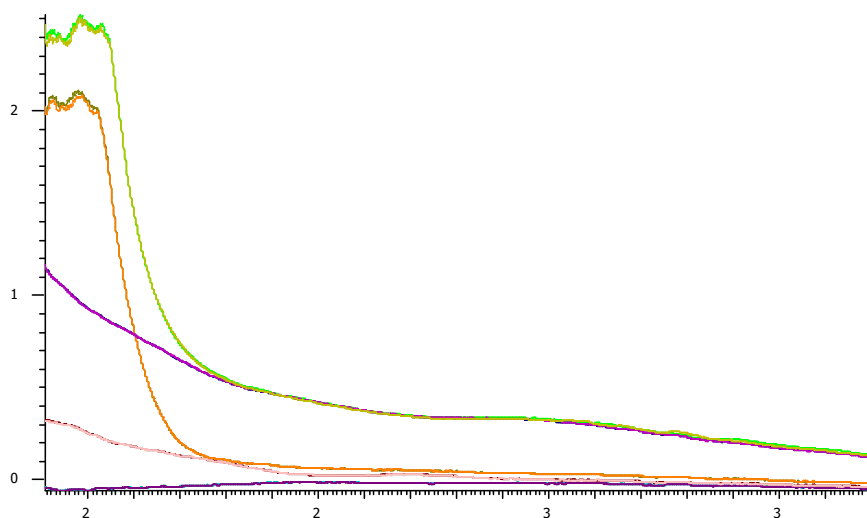


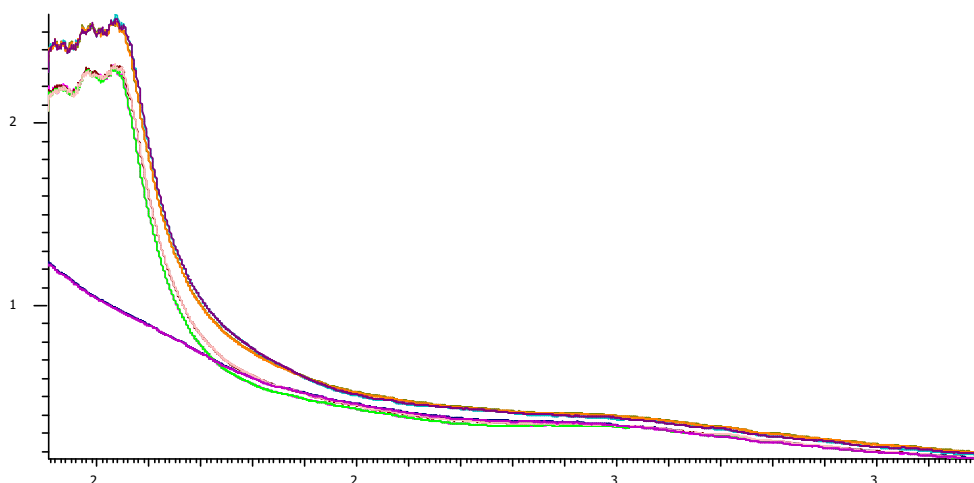
Рис. 1. Спектры поглощения РСО поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия и вспомогательных веществ в диапазоне 200-1100 нм:

1 – раствор пропиленгликоля-1,2; 2 – раствор натрия метабисульфита; 3 – раствор ПВП К30; 4 – разведение РСО поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия; 5 – разведение компонентов матрицы пластыря с поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом натрия (отсчёт спектров от оси абсцисс)



**Рис. 2.** Спектры поглощения РСО поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия и в спомогательных веществ в диапазоне 200-380 нм:  
 1 – раствор пропиленгликоля-1,2; 2 – раствор натрия метабисульфита; 3 – раствор ПВП К30;  
 4 – разведение РСО поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия; 5 – разведение компонентов матрицы пластыря с поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом натрия

Таким образом, установлено, что в диапазоне волн 200-380 нм УФ-спектр раствора матрицы с ЛВ практически идентичен спектру РСО поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия и имеет плечо. Вспомогательные вещества не имеют максимумов поглощения в этом диапазоне волн, но оказывают влияние на поглощение поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия. Влияние оказывает ПВП К30 и незначительно натрия метабисульфит (рис. 1, 2).



**Рис. 3.** Спектры поглощения разведения РСО поли(дигидроксифенилен) тиосульфоната натрия и матрицы пластыря в диапазоне 200-380 нм:  
 1 – разведение РСО поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия;  
 2,3 – разведения матрицы пластыря (отсчёт спектров от оси абсцисс)

С целью учёта фонового влияния вспомогательных веществ на поглощения поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия в диапазоне волн 200-380 нм нами рассчитан поправочный коэффициент. Расчёт осуществляли по формуле 1:

$$K = \text{DPCO} / \text{Диспытуемого раствора} \quad (1)$$

Исходя из серии анализов среднее значение поправочного коэффициента для данного состава пластыря равно 0,98.

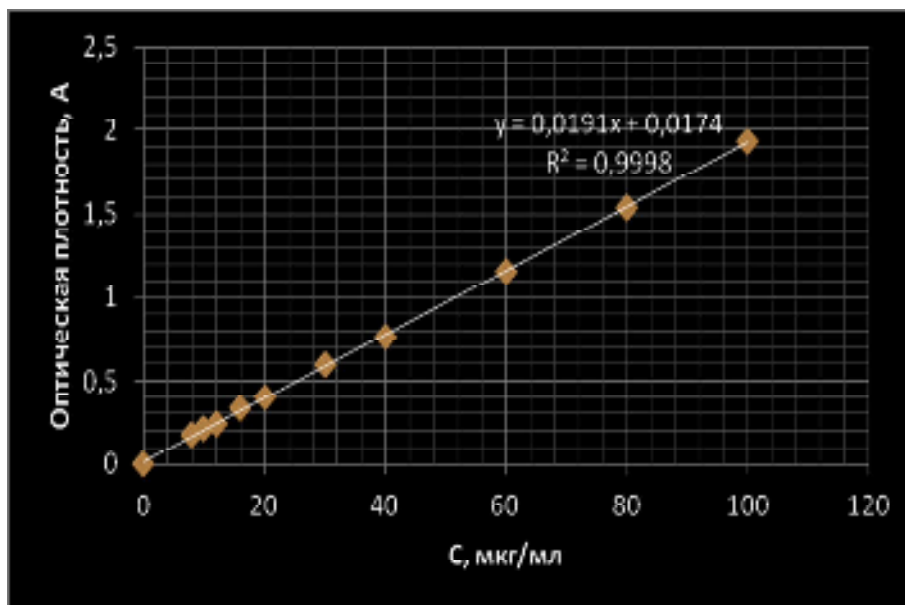


Рис. 4. Градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации раствора поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия

Для подтверждения линейности предлагаемой методики на примере стандартного образца строили градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации раствора поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия. Для этого 0,05 г (точная навеска) СО гипоксена помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 50,0 мл воды бидистиллированной, раствор взбалтывали и доводили водой до метки. Колбу помещали на водяную баню до растворения гипоксена (первичное разведение). Затем в мерные колбы на 50,0 мл помещали соответственно 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0 мл полученного разведения, доводили до метки водой бидистиллированной, перемешивали. В мерные колбы на 100,0 мл помещали 3,0 мл первичного разведения и доводили до метки растворителем. При изготовлении разведения также использовали мерные колбы на 250,0 мл, куда помещали 2,0; 3,0 и 4,0 мл первичного разведения соответственно. Измеряли оптическую плотность полученных разведений в диапазоне волн 200-380 нм. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Значения оптической плотности разведений поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия**

$C_{\text{мкг/мл}}$	$C\%$	$A$
8,0	$0,8 \times 10^{-5}$	0,176
10,0	$1,0 \times 10^{-5}$	0,212
12,0	$1,2 \times 10^{-5}$	0,248
16,0	$1,6 \times 10^{-5}$	0,337
20,0	$2,0 \times 10^{-5}$	0,405
30,0	$3,0 \times 10^{-5}$	0,597
40,0	$4,0 \times 10^{-5}$	0,766
60,0	$6,0 \times 10^{-5}$	1,161
80,0	$8,0 \times 10^{-5}$	1,545
100,0	$10^{-4}$	1,934



По полученным данным строили градуировочный график (рис. 4) и рассчитывали  $r$  – коэффициент корреляции или линейной регрессии (проводили линию тренда), по которому в первом приближении можно судить о жесткости линейной зависимости. Чем ближе этот коэффициент к единице, тем менее случайна линейная зависимость. В аналитической химии в большинстве случаев используют линейные зависимости с коэффициентом корреляции  $r \geq 0,98$ .

В дальнейшем с использованием метода наименьших квадратов рассчитывали свободный член линейной зависимости (а), угловой коэффициент линейной зависимости (b).

В результате установлено, что в данной области концентраций измеряемого раствора поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия (8-100 мкг/мл) график имеет линейный характер (рис.4) и описывается уравнением  $y = 0,019x + 0,017$ . Коэффициент корреляции равен 0,999, что позволяет использовать данную методику для количественного определения содержания поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в данном диапазоне концентраций.

Таким образом, методика может быть использована для количественного определения поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в трансдермальном пластыре.

Для определения количественного содержания поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия (0,1г) удаляли защитное покрытие и помещали пластырь в чашку Петри. Далее прибавляли 50,0мл горячей воды бидистиллированной для растворения компонентов матрицы. Полученный раствор количественно переносили в мерную колбу на 100,0мл и доводили до метки. Помещали колбу на водяную баню до полного растворения компонентов матрицы. После этого колбу охлаждали. 1,0мл данного разведения помещали в мерную в колбу на 50,0мл и доводили водой до метки (испытуемый раствор). Полученное разведение анализировали спектрофотометрически в диапазоне волн 200-380нм (плечо) в кювете с толщиной слоя 10мм. Измерение оптической плотности проводили, выбирая максимальное значение (А) при длине волны от 302 до 307нм. Количество поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в граммах вычисляли по формуле 2:

$$\frac{D_1 \cdot K \cdot a \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot V_{PCO}}{g \cdot DPCO \cdot V \cdot V_0 \cdot V_{нав}} = \frac{D_1 \cdot K \cdot 0,1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 1,0}{DPCO \cdot 100 \cdot 50 \cdot 1,0} \quad (2)$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$DPCO$  – оптическая плотность разведения  $PCO$ ;

$a$  – навеска  $PCO$  поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в граммах (0,1);

$V_1, V_2$  – объёмы разведений испытуемого раствора (100 и 50мл);

$K$  – поправочный коэффициент (0,98 )

$V, V_0$  – объёмы разведений  $PCO$  поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия, мл (100 и 50мл);

$V_{PCO}$  – объём навески разведения  $PCO$  в мл (1,0мл);

$V_{нав}$  – объём навески исследуемого образца в мл (1,0мл).

Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия по методике описанной ранее.

Результаты количественного определения поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в трансдермальном пластыре представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Результаты количественного определения поли(дигидроксифенилен)-  
тиосульфата натрия в трансдермальном пластыре  
УФ-спектрофотометрическим методом**

$A_{cm} = 0,405$

№ п/п	Оптическая плотность	Найдено, г.	Метрологические характеристики
1	0,393	0,095	$\bar{X} = 0,096$ $S = 1,265 \cdot 10^{-3}$ $S\bar{X} = 5,164 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 1,327 \cdot 10^{-3}$ $\varepsilon = \pm 1,382 \%$
2	0,397	0,096	
3	0,393	0,095	
4	0,401	0,097	
5	0,393	0,095	
6	0,405	0,098	



Из данных таблицы видно, что относительная погрешность [2] определения поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в трансдермальном пластыре составляет  $\pm 1,38\%$ .

Таким образом, полученные результаты хорошо воспроизводятся и методика может быть рекомендована для количественного определения поли(дигидроксифенилен)тиосульфата натрия в составе трансдермального пластыря.

### Литература

1. ФСП «Гипоксен Поли(дигидроксифенилен)тиосульфат натрия» № 42-0064345302.
2. ГФ XI издания, выпуск 1, 1987.

## SPECTROPHOTOMETRIC DEFINITION OF HYPOXEN IN TRANSDERMAL PLASTER

**S.O. Losenkova<sup>1</sup>**

**E.F. Stepanova<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Smolensk State Medica Academy*

*<sup>2</sup>Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy*

*e-mail: losenkova-so@mail.ru*

In article data of easily reproduced technique of quantitative definition development of hypoxen (weed (dihydroxyphenilen)thiosulfonates sodium) in structure of transdermal plaster are presented.

Key words: Uf-spectrophotometry, transdermal plaster with hypoxen, spectrum of absorption, a technique of quantitative definition.

## АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРНОЗИНА

**Д.А. Фадеева, М.А. Каликова  
Е.Т. Жилыкова, О.О. Новиков  
М.Ю. Новикова, Н.Н. Попов  
В.Н. Сорокопудов**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*

Обзор посвящен обобщению существующих методов анализа карнозина ( $\beta$ -аланил-L-гистидина) — дипептида, широко встречающегося в тканях животных и человека.

Ключевые слова: карнозин, дипептид, ВЭЖХ, ТСХ, УФ-спектрофотометрия.

Карнозин ( $\beta$ -аланил-L-гистидин) — дипептид природного происхождения, широко встречающийся в тканях животных и человека (рисунок). Физико-химические свойства карнозина приведены в таблице.

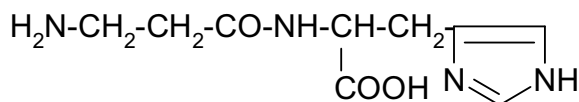


Рис. Структурная формула карнозина

Таблица

### Физико-химические свойства карнозина

Брутто-формула	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Молекулярная масса, г/моль	226,2
Внешний вид	Бесцветные иглы
Растворимость в воде, г/100мл	32,0
Растворимость в этаноле, г/100мл	нерастворим
Удельное оптическое вращение [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1%-ного раствора в H <sub>2</sub> O	+21,9
Температура плавления, °С	260-262 (разл.)
pKa	2,62 (COOH) 6,66 (имидазол) 9,24 (NH <sub>2</sub> )

Карнозин, являясь дипептидом, обладает свойствами, характерными для свободных аминокислот (амфотерность, образование шиффовых оснований, комплексных соединений с ионами металлов, взаимодействие с нингидрином и др.), кроме того, наличие в молекуле карнозина имидазольного цикла обуславливает ряд специфических свойств карнозина, таких как способность вступать в реакцию азосочетания, усиление основных свойств соединения [5].

Карнозин был открыт в 1900 году В.С. Гулевичем при исследовании экстрактов мясного фарша [10]. Открытие карнозина в составе мышечной ткани поставило перед исследователями проблему его биологической активности. К настоящему времени продемонстрирована способность карнозина защищать клетки от окислительного стресса, а также увеличивать их устойчивость при избыточной функциональной нагрузке и при накоплении возрастных изменений [1, 9]. Являясь сильным антиоксидантом, данное соединение обладает антикатарактальным, репаративным, антиишемическим действием [4, 23, 26, 27].



В последние годы возрос интерес к карнозину как к действующему лекарственному веществу: в России и за рубежом создаются биологически активные добавки и лекарственные препараты, содержащие карнозин [2, 8]. Одним из важнейших этапов создания новых лекарственных препаратов является обеспечение и контроль их качества, для чего необходимо соответствующее аналитическое обеспечение. Целью данного обзора является систематизация и обобщение существующих методов, применяемых для определения карнозина, а также рассмотрение возможности их применения для целей фармацевтического анализа.

Наиболее часто для качественного и количественного определения карнозина применяются хроматографические [15, 19, 22] и спектральные [7, 12] методы анализа.

Хроматографические методы используются как для идентификации, так и для количественного определения карнозина. Метод бумажной хроматографии, использовавшийся для качественного и полуквантитативного анализа и разделения аминокислот и пептидов на протяжении десятков лет, однако, не утратил своей актуальности благодаря простоте и экономичности исполнения. Кроме того, данный метод не требует сложного аппаратного оформления. Так, для разделения анзерина и карнозина проводили хроматографию на бумаге Whatman (23x25 см) с использованием в качестве растворителя систему бутан-2-он-пропионовая кислота-вода (75:25:30, об.). Для обнаружения гистидинсодержащих пептидов на хроматограммах, к которым принадлежит и карнозин, применяют реактив Паули (N-концевой гистидин в составе пептида дает чаще коричневую окраску, а не розовую, как обычно), растворы нингидрина.

Благодаря надежности и эффективности, метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) часто используется в анализе пептидов. Важным преимуществом данного метода является возможность одновременного анализа нескольких образцов при малом расходе мобильной фазы. Хроматографирование проводят на силикагелевых пластинах в системах хлороформ-метанол-25%-ный раствор аммиака (3:3:1, об.), бутанол-уксусная кислота – вода, (4:1:5, об.), изопропанол-вода-25%-й водный аммиак (6:1:3, об.), проявляли хроматограммы раствором нингидрина в ацетоне и хлортолидиновым реактивом. В другом исследовании перед процедурой ТСХ исследуемые образцы обрабатывали 7-хлоро-4-нитробензено-2-гидрокси-1,3-диазолом (НБД-хлорид), разделяли и исследовали спектрофотометрически при длине волны 456-470 нм [3].

Для определения карнозина широко применяется высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Существует множество работ по определению карнозина данным методом в мышцах рыб [17], птиц [25], мышцах [18] и плазме [21] млекопитающих, тканях мозга [24]. С помощью ВЭЖХ определялось содержание карнозина в продуктах питания на предмет их животного происхождения [15, 22].

Для определения карнозина использовались прямо- и обращеннофазная ВЭЖХ, в качестве сорбента использовались различные марки силикагеля [19]. Подвижной фазой служили фосфатный буфер (0,1М раствор  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) с показателем pH 2,1 и 8,5 [3], смесь фосфатного буфера и 0,13%-ного раствора гептафторбутировой кислоты [24], смесь ацетатного буфера (25мМоль, pH6,5) и ацетонитрила (градиент фаз 85%:15%; 60%:40%; 30%:70%) [12], смесь ацетатного буфера и метанола [18] и др. Детекцию полученных хроматограмм осуществляли с помощью УФ-спектроскопии [3], масс-спектроскопии [25], флуориметрии [18], радиохроматографически [24].

Коллектив итальянских ученых исследовал содержание карнозина в молоке овец [8]. Для этой цели была использована высокоэффективная жидкостная хроматография. Подвижной фазой служила система ацетонитрил – смесь растворов хлорводородной кислоты (6 мМоль/л) и натрия хлорида (0,48 мМоль/л) (5%:95%, об.). Температура колонки – 50°C. Детекция осуществлялась спектрофотометрически после обработки элюатов *o*-фталевым ангидридом. Содержание карнозина в молоке составило  $9,17 \pm 0,89$  нМоль/мл.

Рядом исследователей осуществлялась идентификация методом ВЭЖХ N- $\alpha$ -ацетилкарнозина как пролекарства карнозина, устойчивого к действию карозиназы [3].

Коллектив американских ученых использовали метод ВЭЖХ для количественного определения карнозина при исследовании механизмов его транспорта из кровяного русла в спинномозговую жидкость [24]. Эпителиальные клетки хориоидального сплетения мозга крыс были выдержаны в растворах карнозина, содержащего радиоактивный изотоп  $^3\text{H}$ . Затем клетки были трижды промыты в ледяном буфере и солиобизированы в 0,5 мл 0,2-молярного раствора натрия гидроксида и 1%-ного раствора натрия додецилсульфата. Полученные образцы были исследованы с помощью обращеннофазной ВЭЖХ. Колонка Alltech (США) размером 250x4,6 мм заполнялась силикагелем Nupersil ODS с размером частиц 5 мкм. В качестве подвижной фазы была использована смесь 0,1М  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  и 0,13% раствора гептафторбутировой кислоты. Скорость элюирования составляла 1 мл/мин, анализ проводился при комнатной температуре (23 °С). Время удерживания карнозина – 18,5 минут. Детекция карнозина осуществлялась на радиохроматографическом детекторе FLOONE 500TR.

Метод ВЭЖХ, широко используемый для определения карнозина и его производных, однако, не всегда удобен из-за его низкой пропускной способности и большой продолжительности исследований. Кроме того, существующие методики не адаптированы к задачам фармацевтического анализа.

Метод ионообменной хроматографии широко используется в идентификации и количественном определении аминокислот и пептидов, так как он более универсален и высокочувствителен нежели ВЭЖХ. Для анализа карнозина использовались как катион- так и анионообменные колонки с нингидриновым детектором [3]. В качестве подвижной фазы использовались цитратный буфер (0,35 моль/л или 0,38 моль/л, pH 5,28 или 4,14, соответственно), а также раствор гидроксида натрия (100 ммоль/л) [20].

Немаловажную роль в анализе карнозина занимает и спектрофотометрия. С помощью данного метода возможно осуществить как идентификацию, так и количественное содержание карнозина. Данный пептид определялся как по собственному поглощению при длине волны 210-212 нм [12, 24], так и по максимумам поглощения окрашенных соединений карнозина. В качестве реагентов использовали соли  $\text{Hg}^{2+}$  (максимум поглощения комплекса при  $\lambda = 570$  нм) и  $\text{Cu}^{2+}$  (максимум поглощения комплекса при  $\lambda = 600$  нм) [7], диазотированный *p*-броманилин (красное окрашивание), 2,4-динитрофторбензол и его производные (желтое окрашивание) [25], *o*-фталевый ангидрид (максимум поглощения окрашенного соединения при  $\lambda=640$  нм) [8].

Зачастую исследователи использовали параллельно несколько методов для идентификации и количественного определения карнозина. Так, в совместном исследовании российских и американских ученых была изучена кинетика карнозина и N- $\alpha$ -ацетилкарнозина в тканях глаза кроликов породы шиншилла. В данном комплексном исследовании применялись методы ВЭЖХ, ТСХ, ионообменной хроматографии [3].

На предмет наличия карнозина и его производных, были исследованы образцы водянистой влаги, из которых экстрагировали имидазолсодержащие соединения, выпаривали досуха, ресуспендировали в фосфатном буфере (0,1М  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , pH 7,0, 2,0 мл) и подвергали ВЭЖХ.

Обращеннофазную аналитическую ВЭЖХ проводили с помощью жидкостной хроматографической системы Gilson 714 («Gilson, Villiers Fe Bel», Франция). Растворенные, как описано выше, в фосфатном буфере образцы инъецировали в объеме 20 мкл на колонку (250x4,6 мм), наполненную носителем Partisil 5 мкм ODS-3 («Anachem Ltd», Великобритания). Элюирование проводили изократически фосфатным буфером (0,1 М  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , pH 2,1) при 20 °С в течение 25 мин со скоростью 1,0 мл/мин. Поглощение элюатов оценивали при длине волны 210 нм. Аминокислоты определяли по поглощению карбоксильной группы при 200 нм, а пептиды – по поглощению карбоксилата и пептидной связи (200-220 нм).

После депротеинизации образцов водянистой влаги, солиобизации в этаноле и высушивания 100-200 мкл экстрактивных проб подвергали ионообменной хроматографии, используя аминокислотный анализатор Chromaspec («Rank Hilger», Великобритания), оснащенный колонкой Dowex с ионообменной смолой и двухканальным



нингидриновым детектором. Каждое разделение калибровали стандартной смесью всех аминокислот (100 нмоль/мл каждая) и внутреннего стандарта  $\beta$ -тиенилаланина. Предел обнаружения составлял 14 нмоль на 1 мл пробы для каждой аминокислоты. Аминокислоты элюировали в стандартном режиме буферами с рН в диапазоне 2,2-11,5, под давлением и при 40°.

После удаления водно-этанольного раствора под вакуумом экстракты водянистой влаги концентрировали и продукты биотрансформации N $\alpha$ -ацетилкарнозина идентифицировали с помощью ТСХ на силикагелевых пластинах 60Н («Merck»). Хроматографию проводили в системе хлороформ-метанол-25%-ный водный раствор аммиака (3:3: 0,5, либо 3:3:1, по объему) и окрашивали раствором нингидрина в ацетоне. Значение R<sub>f</sub> карнозина составило 0,27.

В отдельной серии экспериментов изучали кинетику проникновения L-карнозина в изолированные хрусталики кролика (исследовалось пять хрусталиков). Чтобы оценить способность хрусталика накапливать карнозин, его помещали в раствор L-карнозина (5 мМ или более высокой концентрации) в солевой среде Хенкса (без бикарбоната, рН 7,4), содержащей 7 мМ глюкозы, и инкубировали при комнатной температуре (20°С). Через 1 ч проводили процедуру экстракции, чтобы выделить карнозин из небелковой фракции линзы. Выделенную небелковую фракцию фиксировали путем обработки реактивом 4-хлор-7-нитробензо-2-окса-1, 3-диазолом (НБД-хлоридом), а затем подвергали ТСХ в системе растворителей этанол-вода (77:23). Концентрацию карнозина в пробе определяли спектрофотометрически, по характеристическому поглощению при 420/600 нм на двухлучевом спектрофотометре Hitachi-557 (Япония).

Помимо вышперечисленных, в литературе встречаются и другие методы анализа карнозина: микробиологическое определение, протонный магнитный резонанс, капиллярный электрофорез, микродиализ, масс-спектрометрия [6, 11, 13, 14, 16].

Обобщая обзор методов анализа карнозина, важно отметить значительный спектр уже существующих и применяемых методик. Однако, они далеко не универсальны, так как применяются чаще всего при биохимических исследованиях, и, зачастую, требуют сложного технического исполнения и длительной подготовки; большинство из них достаточно дорогостоящи. Очевиден недостаток методик фармацевтического анализа карнозина. Таким образом, необходима адаптация существующих и разработка новых методик, применимых для анализа данного перспективного соединения в объектах различного происхождения, в том числе, в лекарственных формах.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, Государственный контракт № 14.740.11.0119 от 08 сентября 2010 года, проект «Комплексные фармакологические и технологические исследования ряда субмикроструктурированных (наноструктурированных) фармацевтических субстанций с доказанными измененными физико-химическими свойствами».

### Литература

1. Болдырев, А.А. Карнозин: эндогенный физиологический корректор активности антиоксидантной системы организма [Текст] / А.А. Болдырев, С.Л. Стволинский, Т.Н. Федорова // Усп. физиол. наук. – 2007. – № 38(3). – С.57-71.
2. Майчук, Ю.Ф. Эффективность применения капель карнозина в терапии заболеваний и при эксимерлазерной хирургии роговицы [Текст] / Ю.Ф. Майчук [и др.] // Офтальмол. журн.-2000. – №4. – С.24–25.
3. Babizhayev, M. A. The Natural Histidine-Containing Dipeptide N-alpha-Acetylcarnosine as an Antioxidant for Ophthalmic Use [Text] / M.A.Babizhayev [et al.] // Biochemistry (Moscow). – 2000. – Vol. 65, №5. – P. 691-704.
4. Babizhayev, M.A. Rejuvenation of visual functions in older adult drivers and drivers with cataract during a short-term administration of N-acetylcarnosine lubricant eye drops [Text] / M.A. Babizhayev // Rejuvenation Res. – 2004. – №7(3). – P.186-198.
5. Baran, E. J. Metal Complexes of Carnosine [Text] / E. J. Baran // Biochemistry (Moscow). – 2000. – Vol. 65, № 7. – P. 928-937.

6. Chen, Y.-H. Mass spectrometric determination of dabsyl-chloride derivatised anserine, carnosine and taurine in commercial chicken essences [Text] / Y.-H. Chen [et al.] // *International Journal of Food Science & Technology*. – 2007. – Vol. 42, № 5. – P.593-600.
7. Coddou, C. Formation of carnosine-Cu(II) complexes prevents and reverts the inhibitory action of copper in P2X4 and P2X7 receptors [Text] / C. Coddou [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2002. – Vol.80. – P.626-633.
8. Ducci, M. Concentrations of carnosine, anserine, L-histidine and 3-methyl histidine in boar spermatozoa and sheep milk by a modified HPLC method [Text] / M. Ducci [et al.] // *Pol J Vet Sci*. – 2006. – Vol.9, №3. – P.159-163.
9. Guiotto, A. Carnosine and carnosine-related antioxidants: a review [Text] / A. Guiotto [et al.] // *Curr Med Chem*. – 2005. – Vol.12, №20. – P.2293-2315.
10. Gulewitsch, W.S. Uber das Karnosin, Eine Neue Organische Base des Fieischextrakt [Text] / W.S. Gulewitsch, S. Amiradzibi // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* – 1900. – B.33. – S.1902-1903.
11. Gutierrez, D. Amino acid concentration in the interstitium of human skeletal muscle: a microdialysis study [Text] / D. Gutierrez, F. Anderstam, A. Alvestrand // *European Journal of Clinical Investigation*. – 1999. – Vol. 29, № 11. – P. 947-952.
12. Huang, S.-C. Concentrations and antioxidative activity of anserine and carnosine in poultry meat extracts treated with demineralization and papain [Text] / S.-C. Huang, J. C.-C. Kuo // *Proc. Natl. Sci. Coun.* – 2000. – Vol. 24, № 4. – P. 193-201.
13. Huang, Y. On-line sample stacking for determination of carnosine-related peptides by capillary electrophoresis [Text] / Y. Huang [et al.] // *Chinese Journal Of Chromatography*. – 2007. – Vol. 25, №3. – P. 326-331.
14. Huang, Y. Separation and determination of carnosine-related peptides using capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection [Text] // Y. Huang [et al.] // *Electrophoresis*. – 2005. – Vol. 26, №3. – P. 593-599.
15. Kantha, S. S. HPLC Determination of Carnosine in Commercial Canned Soups and Natural Meat Extracts [Text] / S. S. Kantha [et al.] // *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie*. – 2000. – Vol. 33, №1. – P. 60-62.
16. Mahir, S. Absolute quantification of carnosine in human calf muscle by proton magnetic resonance spectroscopy [Text] / S. Mahir [et al.] // *Physics in Medicine & Biology*. – 2007. – Vol. 52, №23. – P.6781-6794.
17. Masataka, S. Determination of anserine and carnosine contents in fish muscles by using high performance liquid chromatography [Text] / S. Masataka, K. Naomichi // *Joshi Eiyo Daigaku Kiyō*. – 2004. – Vol.35. – P.57-59.
18. Maynard, L. M. High levels of dietary carnosine are associated with increased concentrations of carnosine and histidine in rat soleus muscle [Text] / L. M. Maynard [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2001. – Vol.131. – P.287-290.
19. Mora, L. Hydrophilic chromatographic determination of carnosine, anserine, balenine, creatine, and creatinine [Text] / L. Mora, M.A. Sentandreu, F.J. Toldra // *Agric. Food Chem.* – 2007. – Vol.55, №12. – P.4664-4669.
20. Nardiello, D. Determination of carnosine in feed and meat by high-performance anion-exchange chromatography with integrated pulsed amperometric detection [Text] / D. Nardiello, T.R.I. Cataldi // *Journal of Chromatography*. – 2004. – Vol.1035, № 2. – P. 285-290.
21. Park, Y.J. Quantitation of carnosine in humans plasma after dietary consumption of beef [Text] / Y.J. Park, S.L. Volpe, E.A. Decker // *J. Agric. Food Chem.* – 2005. – Vol.53, № 12. – P.4736-4739.
22. Schonherr, J.J. Analysis of products of animal origin in feeds by determination of carnosine and related dipeptides by high-performance liquid chromatography [Text] / J.J. Schonherr // *Agric Food Chem.* – 2002. – Vol. 50, №7. – P.1945-1950.
23. Stvolinsky, S. L. Anti-ischemic Activity of Carnosine [Text] / S. L. Stvolinsky, D. Dobrota // *Biokhimiya*. – 2000. – Vol. 65, №. 7. – P. 998-1005.
24. Teuscher, N. S. Carnosine uptake in rat choroid plexus primary cell cultures and choroid plexus whole tissue from PEPT2 null mice [Text] / N. S. Teuscher [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2004. – Vol.89. – P. 375-382.
25. Tian, Y. Determination of carnosine in Black-Bone Silky Fowl (*Gallus gallus domesticus* Brisson) and common chicken by HPLC [Text] / Y. Tian [et al.] // *European Food Research and Technology*. – 2007. – Vol. 226. – P.311-314.
26. Wang, A. M. Use of carnosine as a natural anti-senescence drug for human beings [Text] / A. M. Wang [et al.] // *Biokhimiya*. – 2000. – Vol. 65, №7. – P.1022-1024.



27. Williams, D.L. The effect of a topical antioxidant formulation including N-acetyl carnosine on canine cataract: a preliminary study [Text] / D.L. Williams, P. Munday // *Vet Ophthalmol.*- 2006.- Vol.9, №5.- P.311-316.

## THE ANALYTICAL CHARACTERISTIC OF CARNOSINE

**D.A. Fadeeva, M.A. Khalikova  
E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov  
M.Yu. Novikova, N.N. Popov  
V.N. Sorokopudov**

*Belgorod State University*

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*

The review is devoted to summarizing of existing methods of the analysis of carnosine ( $\beta$ -alanyl-L-histidine) – dipeptide, which is widespread in animals' and human's tissues.

Key words: carnosine, dipeptide, HPLC, TLC, UV-spectrophotometry.



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Абрамова С.В.** – начальник отдела медицинской статистики областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Автина Н.В.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения, заместитель декана фармацевтического факультета по учебной работе Белгородского государственного университета
- Алфорова С.П.** – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Арустамова А.А.** – аспирантка кафедры фармхимии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Белоус А.С.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Битенская Е.П.** – аспирант кафедры хирургических болезней №2 Белгородского государственного университета
- Бочарова К.А.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета
- Будяков С.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии Белгородского государственного университета
- Бурягина Н.В.** – ассистент кафедры стоматологии Белгородского государственного университета
- Верзилина А.В.** – студентка Белгородского государственного университета
- Волков Д.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней №1 Белгородского государственного университета
- Гаврилюк В.П.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней №2 Курского государственного медицинского университета
- Голивец Т.П.** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 Белгородского государственного университета
- Господынько Е.М.** – консультант областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр» по медико-биологическим вопросам, г. Белгород
- Григоренко А.П.** – доктор медицинских наук, профессор, декан факультета послевузовской специализации в клинической ординатуре и интернатуре Института последипломного медицинского образования Белгородского государственного университета
- Гудьрев О.С.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры клинической фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Гуреев В.В.** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научно-исследовательского института экологической медицины Курского государственного медицинского университета
- Долгарева С.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физики, информатики и математики Курского государственного медицинского университета
- Дударева С.Л.** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Белгородского государственного университета
- Евсеева М.М.** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и педиатрии им. В.И. Кулакова», г. Москва
- Ефремова О.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета
- Жернакова Н.И.** – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета Белгородского государственного университета



- Жилякова Е.Т.** – доктор фармакологических наук, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного университета
- Землянских А.В.** – сотрудник филиала страховой компании ЗАО «МАКС-М» в Белгородской области
- Зинченко А.А.** – сотрудник Украинского фармакопейного центра качества лекарственных средств
- Казанцев А.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета
- Калуцкий П.В.** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и вирусологии Курского государственного медицинского университета
- Качан М.А.** – аспирант кафедры психиатрии, наркологии и клинической психологии Белгородского государственного университета
- Карагулов Х.Г.** – кандидат фармакологических наук, директор ООО «Бивитекс», г. Нальчик
- Карпов П.А.** – кандидат медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Белгородского государственного университета
- Коваленко Б. С.** – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 Белгородского государственного университета
- Кононенко Л.Г.** – кандидат медицинских наук, руководитель международного центра многоцентровых исследований, г. Харьков
- Конопля А.И.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, проректор по учебной работе Курского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник высшей школы РФ
- Корокин М.В.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры нормальной физиологии Курского государственного медицинского университета
- Корьмасов Е.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета
- Кочкаров В.И.** – доктор биологических наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Куликовский В.Ф.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинических дисциплин Института последипломного медицинского образования Белгородского государственного университета
- Куприн С.Ю.** – врач-ординатор ожогового отделения областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Лебедева О.П.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии Белгородского государственного университета
- Лепендина И.Н.** – кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Лосенкова С.О.** – кандидат фармацевтических наук, заведующая кафедрой фармацевтической технологии Смоленской государственной медицинской академии
- Макотрова Т.А.** – клинический ординатор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Белгородского государственного университета
- Макконен К.Ф.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 Белгородского государственного университета
- Маяков А.И.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Маякова М.В.** – ассистент кафедры судебной медицины Курского государственного медицинского университета

- Москвитина У.С.** – ассистент кафедры психиатрии, наркологии и клинической психологии Белгородского государственного университета
- Наскалов В.М.** – кандидат педагогических наук, доцент, заведующий кафедрой теории и методики физвоспитания Полочского государственного университета, г. Новополоцк, Республика Беларусь
- Новиков О.О.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармхимии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Новикова М.Ю.** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного университета
- Панкратова О.Г.** – ассистент кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения фармацевтического факультета Белгородского государственного университета
- Парфенов И.П.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней №2 Белгородского государственного университета
- Паршков Е. М.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом «in vitro» радионуклидной диагностики медицинского радиологического научного центра РАМН, г. Обнинск
- Пахомов С.П.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Белгородского государственного университета
- Перистая Л.Ф.** – доцент кафедры общей химии Белгородского государственного университета
- Перистый В.А.** – кандидат технических наук, доцент кафедры общей химии Белгородского государственного университета
- Пинкус Т.М.** – заместитель директора по экономике областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Покровская Т.Г.** – доктор медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Покровский М.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Полякова И.С.** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры меду-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Попов Н.Н.** – студент фармацевтического факультета Белгородского государственного университета
- Проскуракова Е.В.** – заведующая отделением патологии беременных областного перинатального центра Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск
- Пятакович Ф.А.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Белгородского государственного университета, почетный работник высшего профессионального образования РФ
- Руженков В.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и клинической психологии Белгородского государственного университета
- Рудых Н.А.** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры меду-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Самборская Н.И.** – врач акушер-гинеколог перинатального центра областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Сапричева Л.В.** – врач инфарктного отделения городской больницы №27, г. Харьков
- Солошенко А.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней №2 Белгородского государственного университета



- Сорокина И.Н.** – кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Сорокопудов В.Н.** – доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Стичак И.В.** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения, декан фармацевтического факультета Белгородского государственного университета
- Степанова Э.Ф.** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии, действительный член РАЕ
- Степчук М.А.** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по статистике областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Темирбулатова А.М.** – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Теньков А.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины Курского государственного медицинского университета
- Тучинская М.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Фадеева Д.А.** – ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Халикова М.А.** – ассистент кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения Белгородского государственного университета
- Хархардина В.А.** – сотрудник филиала страховой компании ЗАО «МАКС-М» в Белгородской области
- Хливненко Л.В.** – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры математического моделирования Воронежского государственного университета
- Хоценко Ю.А.** – кандидат медицинских наук, доцент, директор Института последипломного медицинского образования Белгородского государственного университета
- Чефранова Ж.Ю.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и восстановительной медицины Белгородского государственного университета
- Чурносов М.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Шушляпин О.И.** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Ярош А.Л.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №2 Белгородского государственного университета

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

### Уважаемые коллеги!

Продолжается прием статей для публикации в журнале «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета» серии «Медицина. Фармация», который входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Материалы необходимо высылать в 2-х экземплярах:

- по адресу: Белгородский государственный университет. Медицинский факультет. Редакция серии журнала «Медицина. Фармация», ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015;
- по e-mail: efremova.bgu@gmail.com или doctor\_ol@bk.ru (тема – журнал).

Материалы, присланные без соблюдения настоящих требований, редколлегией не рассматриваются.

## ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ БЕЛГУ» СЕРИИ «МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

В материалы статьи включается следующая информация:

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1) УДК научной статьи;</li> <li>2) аннотация статьи (не более 1200 знаков);</li> <li>3) ключевые слова;</li> <li>4) сведения об авторах (Ф.И.О., должность с указанием места работы (без сокращений), ученая степень, ученое звание, почтовый адрес, адрес электронной почты (если имеется), контактные телефоны);</li> <li>5) внешняя рецензия доктора наук;</li> <li>6) текст статьи;</li> <li>7) ссылки.</li> </ol> | } | <p><i>на русском и английском языках</i></p> |
|   | } | <p><i>на русском языке</i></p>               |

### Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в Microsoft Word. Параметры страницы: лист А4, без переносов. Поля: правое – 2,0 см; левое – 3,0 см; нижнее – 2,0 см; верхнее – 2,0 см.
2. Шрифт: **Impact** (размер в УДК – 11 пт, в названии статьи – 14 пт, Ф.И.О авторов – 11 пт); текст – **Georgia** (размер в тексте – **11 пт**; в таблице – **9 пт**; в списке литературы – **10 пт**).
3. Абзац: отступ 1,25 мм, выравнивание – по ширине; межстрочный интервал – одинарный.
4. Ссылки: номер ссылки размещается в квадратных скобках перед знаком препинания (перед запятой, точкой); нумерация – автоматическая, сквозная; текст сноски внизу каждой страницы; размер шрифта – 10 пт.
5. Объем статей: до **8 страниц**.



6. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института (на 2-м экземпляре). К текстовому варианту статьи прилагается версия в формате Word. На титульном листе статьи делается запись: «Текст вычитан, термины проверены», заверенная подписями всех составителей. В конце статьи сообщаются фамилии, полные имена и отчества, места работы, должности, ученые степени, научные звания, контактные адреса и номера телефонов **всех** авторов.

7. При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется оформлять их по следующей схеме: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

8. При наличии большого количества ошибок текст возвращается составителям на доработку. Повторно в редакцию представляется готовый исправленный материал на диске и на бумаге, распечатанный в 1-м экземпляре. Для иногородних авторов возможна пересылка статьи по электронной почте.

9. Представляемый материал должен являться оригинальным неопубликованным ранее в других печатных изданиях.

10. Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

11. Указывать только международное название препаратов с маленькой буквы. Химические и математические формулы, дозировки, цитаты визируются автором. Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

12. При написании десятичных чисел для обозначения разрядов использовать только запятые (0,5 или 25,45 и т.д.). Писать без пропуска: «%»(10%), «больше»— «меньше» ( $P > 4$ ), « $\pm$ » (0,3 $\pm$ 7). Тире между цифрами использовать без пропуска (10–20%). Сокращения года давать как: 2001 г., 1998–2005 гг.

13. Изображение графического объекта не должно выходить за пределы полей страницы и не должно превышать одной страницы.

14. Рисунки, фотографии, рентгенограммы вставляются в текст после ссылки на них, но не далее следующей страницы. Графические файлы рекомендуется сохранять в режимах TIFF, PCX, JPG; если нет возможности обработать иллюстрацию самостоятельно, следует вложить ее в текстовый оригинал с указанием номера и места в работе; она должна иметь четкое, контрастное изображение (зернистость мешает обработке и не позволяет добиться хорошего результата); обязательна последовательная нумерация иллюстраций в соответствии с расположением в тексте; рентгенограммы должны хорошо читаться на просвет и не иметь значительных повреждений в рабочей зоне.

15. Все ссылки на исследования и работы других авторов приводятся в квадратных скобках, с нумерацией согласно соответствующему документу в списке литературы.

16. Библиографический список должен содержать работы за последние 7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируется не более 20, а в передовых статьях и обзорах литературы – не более 40 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы.

17. Список литературы к статье должен соответствовать стандарту библиографического описания ГОСТ 7.1-2003 "Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления". Литературные источники необходимо перечислять в алфавитном порядке или в порядке упоминания в статье.

18. Требования к оформлению статей, таблиц, рисунков приведены в прил. 1, 2, 3.

**Условия публикации.** В одном номере журнала каждым автором (авторским коллективом) может быть опубликовано не более 2-х статей.

## ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

**А.В. ИВАНОВ<sup>1</sup>**  
**Л.Н. ПЕТРОВ<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Белгородский  
государственный  
университет*

<sup>2)</sup> *Городская больница №2,  
г. Белгород*

*e-mail: aybolit@bk.ru*

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени и к неалкогольному стеатогепатите. Синтез жирных кислот в печени регулируется инсулином и глюкозой с помощью активации липогенеза связанными с мембраной медиаторами транскрипции – белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола-1с и белка, который связывается с карбогидрат-ответственным элементом. Третьим фактором транскрипции, причастным к развитию стеатоза печени, признан рецептор, активирующийся пролифератором пероксисом. Совокупность таких факторов можно объединить в две больших категории: факторы, которые вызывают повышение окислительного стресса и экспрессы провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, окислительный стресс, цитокины, жирные кислоты, факторы транскрипции.

Далее идет текст статьи:

Инсулинорезистентность (ИР), ожирение, диабет, дислиппротеидемия и неалкогольная жировая печень – компоненты метаболического синдрома, комплексной болезни, приобретающей широкую распространенность [1, 3, 6].

## TRANSCRIPTION FACTORS AND MOLECULAR MEDIATORS OF HEPATIC STEATOSIS

**A.V. IVANOV<sup>1</sup>**  
**LN. PETROV<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Belgorod  
State  
University*

<sup>2)</sup> *Municipal hospital №2,  
Belgorod*

*e-mail: aybolit@bk.ru*

In the review the data on molecular events contributing to hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis have been presented. Synthesis of fatty acids in liver is regulated independently by insulin and glucose with activation of lipogenesis of transcriptionally mediated by the membrane-bound transcription factors – sterol regulatory element-binding protein-1 c and carbohydrate response element-binding protein. The third transcription factor that participates in the development hepatic steatosis is peroxisome proliferator-activated receptors. A large number of these factors can be grouped into two big categories: factors causing an increase in oxidative stress and factors promoting expression of pro-inflammatory cytokines

Key words: hepatic steatosis, steatohepatitis, oxidative stress, cytokines, fatty acids, transcription factors.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Иванов Александр  
Васильевич**

– кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Белгородского государственного университета  
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Белгородский государственный университет  
e-mail: aybolit@bk.ru, тел. 33-22-44



### Приложение 2. Оформление таблиц

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, должна иметь заголовок в полужирном наборе, расположенный по центру сверху.
2. Таблицы не должны выходить за границы полей страницы слева и справа.
3. Если таблица располагается на 2-х страницах, ее столбцы должны быть пронумерованы на каждой новой странице, так же, как на первой.
4. Большие горизонтальные таблицы необходимо набирать в этом же файле, выбрав альбомный параметр страницы.

Таблица 1

#### Рейтинговая оценка ЦФО за 1999-2004 гг.

Регионы	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	В среднем за	
							1999-2001 гг.	2002-2004 гг.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
РФ	1,3222	1,5091	1,3470	1,4661	1,5940	1,6954	1,3928	1,5852
ЦФО	1,5028	1,9389	1,7210	1,6149	1,6888	1,6930	1,7209	1,6656

Таблица, расположенная на первой странице.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Белгородская область	1,2620	0,4169	2,2612	1,0176	1,2012	0,6413	1,3134	0,9534
Брянская область	0,9726	0,4817	0,5612	1,8653	0,9064	1,6898	0,6718	1,4872

Таблица, расположенная на следующей странице.



**Приложение 3. Оформление графических объектов**

1. Изображение каждого графического объекта должно иметь номер и заголовок, расположенные по центру рисунка внизу.

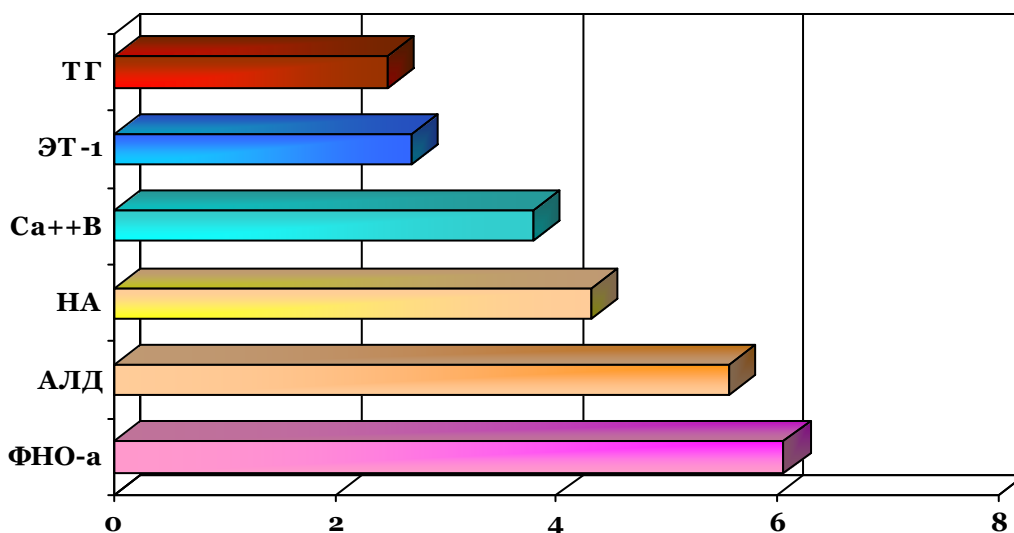


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и concentрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

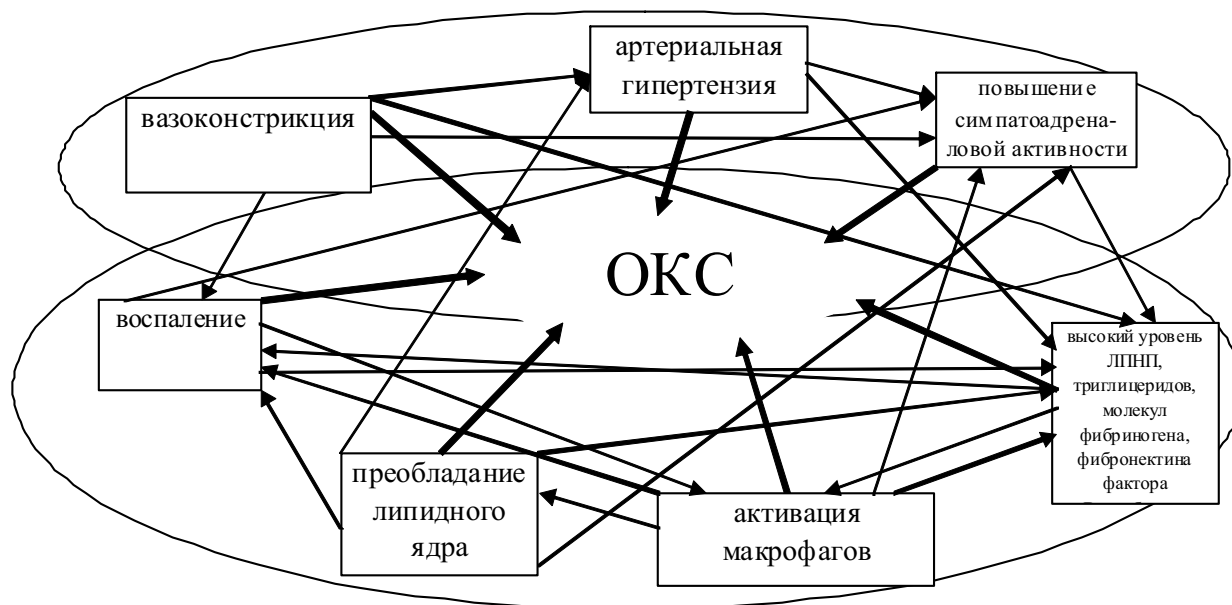


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

**Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления при- сланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны снова поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Воз- вращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.**