ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОГО ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ

№ 3 2015

ISSN 1681-7494

Импакт фактор (пятилетний) РИНЦ – 1,109

Журнал основан в 2001 г.

Электронная версия размещается на сайте www.rae.ru

Учредитель – МОО «Академия Естествознания»

Почтовый адрес –
105037, г. Москва, а/я 47,
АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ,
редакция журнала
«УСПЕХИ СОВРЕМЕННОГО ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

Издательство и редакция:
Издательский Дом
«Академия Естествознания»

Ответственный секретарь редакции –
Бизенкова Мария Николаевна –
+7 (499) 705-72-30

E-mail: edu@rae.ru

Подписано в печать – 12.02.2015

Формат 60x90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»,
г. Саратов, ул. Мамонтовой, 5

Техническая редакция и верстка
Митронова Л.М.
Корректор
Кошелева Ж.В.

Способ печати – оперативный.
Усл.п.л. 26,38
Тираж – 1000 экз. Заказ. УСЕ/3-2015

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ледванов Михаил Юрьевич,
д.м.н., профессор

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Курзанов Анатолий Николаевич,
д.м.н., профессор

Ответственный секретарь редакции
Бизенкова Мария Николаевна, к.м.н.

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОГО ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ

ADVANCES IN CURRENT NATURAL SCIENCES

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., проф. Бессмельцев Станислав Семенович
д.м.н., проф. Герасимова Людмила Ивановна
д.м.н., проф. Гладилин Геннадий Павлович
д.м.н., проф. Железнов Лев Михайлович
д.м.н., проф. Каде Азамат Халидович
д.м.н., проф. Казимирова Наталья Евгеньевна
д.м.н., проф. Колокольцев Михаил Михайлович
д.м.н., проф. Костюченко Людмила Николаевна
д.м.н., проф. Лямина Надежда Павловна
д.м.н., проф. Пучиньян Даниил Миронович
д.м.н., проф. Пятакович Феликс Андреевич
д.м.н., проф. Родионова Татьяна Игоревна
д.м.н., проф. Ураков Александр Ливиевич
д.м.н., проф. Федоров Владимир Эдуардович
д.м.н., проф. Хадарцев Александр Агубечирович
д.м.н., проф. Чарышкин Алексей Леонидович
д.м.н., проф. Чукбар Александр Владимирович
д.м.н., проф. Щуковский Валерий Владимирович
д.м.н., проф. Юсупова Луиза Афгатовна
д.м.н., проф. Ярославцев Александр Станиславович
д.фарм.н., проф. Степанова Элеонора Федоровна

Биологические науки

д.б.н., проф. Воробьева Тамара Георгиевна
д.б.н., проф. Сентябрев Николай Николаевич
д.б.н., проф. Юров Юрий Борисович
д.б.н., проф. Ворсанова Светлана Григорьевна
д.б.н., д.м.н., проф. Медведев Илья Николаевич
д.б.н., проф. Рахимов Ильгизар Ильясович
д.б.н., проф. Хисматуллина Зухра Рашидовна
д.б.н., проф. Лазарев Александр Владимирович
к.б.н., д.сельхоз.н., Деменьтьев Михаил Сергеевич

Педагогические науки

д.п.н., проф. Гайсин Ильгизар Тимергалиевич
д.п.н., проф. Гладилина Ирина Петровна
д.п.н., проф. Евтушенко Илья Владимирович
д.п.н., проф. Завьялов Александр Иванович
д.п.н., проф. Лукьянова Маргарита Ивановна
д.м.н., к.п.н., проф. Романцов Михаил Григорьевич
д.п.н., проф. Тутолмин Александр Викторович
д.п.н., проф. Елагина Вера Сергеевна
д.п.н., проф. Микерова Галина Жоршовна

Журнал «УСПЕХИ СОВРЕМЕННОГО ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство – **ПИ №77-11311.**

Все публикации рецензируются. Доступ к журналу бесплатен.

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

Импакт-фактор РИНЦ (пятилетний) = 1,109 (по данным на 18.02.2015).

Импакт-фактор РИНЦ 2014 (двухлетний) = 1,275 (по данным на 18.02.2015).

Импакт-фактор РИНЦ 2013 (двухлетний) = 1,598.

Индекс Хирша (десятилетний) = 20 (по данным РИНЦ на 24.02.2015) (79 место из 7647 представленных в РИНЦ журналов).

Число цитирований журнала за год (по данным РИНЦ на 24.02.2015) = **1685** (85 место из 7647 представленных в РИНЦ журналов).

Журнал зарегистрирован в Centre International de l'ISSN. ISSN 1681-7494.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ.

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки (14.03.00)

ИЗОФОРМЫ БЕЛКА P53: РОЛЬ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ, ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
Асатурова А.В. 9

УРОВЕНЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И НУЖДАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ В ОСНОВНЫХ ЕЕ ВИДАХ ТЮХТЕТСКОГО РАЙОНА КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ
Багинский А.Л., Алямовский В.В. 14

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ МЕК В ОНКОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
Владимирова Л.Ю. 18

ПРОЕКТИРОВАНИЕ АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И РЕЙТИНГА МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА: ТЕХНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ
Вялков А.И., Глухова Е.А., Орлова Н.А. 31

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ХАРАКТЕР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА
Гусарева М.А., Геворкян Ю.А., Малейко М.Л., Жуженко И.А., Ильченко С.А. 35

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ КОПИЙНОСТЬ АПОПТОЗ-РЕГУЛИРУЮЩИХ ГЕНОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ МАЛИГНИЗАЦИИ ТКАНЕЙ ЖЕЛУДКА
Кит О.И., Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Малейко М.Л., Двадненко К.В., Енин Я.С., Гудуева Е.Н., Ильченко С.А. 40

КОНЦЕПЦИЯ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ С ПОЗИЦИЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
Лукьянёнок П.И. 46

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОНАРТРОЗА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ
Матвеева Е.Л., Лунева С.Н. 51

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТРУКТУРНОГО СОСТОЯНИЯ ДИСТРАКЦИОННОГО РЕГЕНЕРАТА ЧЕТВЕРТОЙ ПЛЮСНЕВОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БРАХИМЕТАТАРЗИЕЙ
Менщикова Т.И., Неретин А.С. 55

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ ПОДРОСТКОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ
Мыльникова И.В., Ефимова Н.В. 60

ИЗМЕНЕНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С МЕКСИКОРОМ
Парфёнова М.А., Бобынцев И.И., Силина Л.В., Хайрутдинов В.Р. 65

ИНДУЦИБЕЛЬНЫЙ ТИП РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛИНДАМИЦИНУ СРЕДИ СТАФИЛОКОККОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ
Розова Л.В., Годовых Н.В. 70

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА
Садова Н.Г., Рассказова В.Н., Джевага А.В., Рассказова М.Е. 74

СТРУКТУРА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ
Санеева Г.А., Александрович Г.А., Буняева Е.М., Фурсова Н.А. 82

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ
Хачаянц Н.Ю. 87

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ДЕТЕЙ
Щеглов В.А. 93

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В ПЕНИТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ КАРАГАНДИНСКОЙ ОБЛАСТИ
Сарсекеева Н.Е., Кошерова Б.Н. 98

ЗАДАЧИ РАЗВИТИЯ НАУЧНОЙ ПЛАТФОРМЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ СРЕДА»: ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ
Сафоничева О.Г., Мартынчик С.А. 102

ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ В ТКАНЯХ И КРОВИ БОЛЬНЫХ ПРИ САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ И СОЧЕТАННЫХ ОПУХОЛЯХ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН
Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П., Ежова М.О. 107

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СТРЕССА И ДЕСИНХРОНОЗА У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ В ПЕРИОД ВВЕДЕНИЯ КРУГЛОГОДИЧНОГО «ЛЕТНЕГО» ВРЕМЕНИ И ПОСЛЕ ЕГО ОТМЕНЫ В 2014 Г.
Хаснулин В.И., Петров О.И., Хаснулина А.В. 112

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ, СТЕПЕНИ СМЕЩЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПОДВИЖНОСТИ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ НА СОСТОЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРНО-БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ СПОНДИЛОЛИСТЕЗОМ
Щурова Е.Н., Прудникова О.Г. 118

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У МУЖЧИН, ЖИТЕЛЕЙ СИБИРИ, С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ТИПОВ
Яскевич Р.А., Повшедная О.Н., Деревянных Е.В. 127

Биологические науки (03.01.00, 03.02.00, 03.03.00)

К ВОПРОСУ О РОЛИ МЕТАЛЛОТИОНЕИНОВ КАК МАРКЕРОВ ТРЕНИРОВАННОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
Елаева Н.Л., Минаева Л.В., Батоцыренова Е.Г., Степанова С.В., Елаева М.Н., Кашуро В.А. 133

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВАКЦИННЫХ ШТАММОВ МЕТАПНЕВМОВИРУСА ПТИЦ
Трефилов Б.Б., Никитина Н.В., Бочкарев В.С., Борисова М.С. 137

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ АККЛИМАТИЗАЦИИ ЖИВОТНЫХ
Карабаев Ж.А., Бекишева С.Н. 141

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ И СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ СТРУКТУР В ЭВОЛЮЦИИ НЕКОТОРЫХ ГРУПП ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ
Нотов А.А. 146

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС НА ИНТОКСИКАЦИЮ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ ПРИ ВАГОТОМИИ
Цибулевский А.Ю., Дубовая Т.К., Соколинский Б.З. 151

БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАУЧНЫХ ПРОЕКТОВ ПО БИОЛОГИЧЕСКОМУ ДЕЙСТВИЮ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ПОДДЕРЖАННЫХ РОССИЙСКИМ ФОНДОМ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗА 20 ЛЕТ
Чиженкова Р.А. 156

МАТЕРИАЛЫ К ФЛОРЕ ГОРОДОВ И РАЙОННЫХ ЦЕНТРОВ ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ: ВЫТЕГРА
Чхобадзе А.Б., Филиппов Д.А. 160

Педагогические науки (13.00.01)

КОМПЕТЕНТНОСТНЫЕ ЗАДАЧИ ПО ТЕОРИИ ВЕРОЯТНОСТЕЙ КАК СРЕДСТВО ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ БУДУЩЕГО ЭКОНОМИСТА
Григорян М.Э., Болдыревский П.Б. 169

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ПРОФОРИЕНТАЦИОННОЙ РАБОТЫ В КАЗАХСТАНЕ
Давлетова А.А., Бейсембаев Г.Б. 174

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ МАТЕМАТИКИ ИНОСТРАННЫМ СЛУШАТЕЛЯМ, ОБУЧАЮЩИМСЯ НА НЕРОДНОМ ЯЗЫКЕ
Ефремова О.Н., Глазырина Е.Д. 177

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ ОЦЕНКИ И ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ КОМПЕТЕНЦИЙ СТУДЕНТОВ
Замятина О.М., Кобызь Г.В. 181

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ И ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
УЧЕБНО-КОНСУЛЬТАЦИОННЫХ ПУНКТОВ ПО ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЕ
И ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
Надеин К.А. *190*

ОБРАЗОВАНИЕ НА СЕВЕРЕ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ КОРЕННЫХ
МАЛОЧИСЛЕННЫХ НАРОДОВ
Неустроев Н.Д., Неустроева А.Н. *195*

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ.
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ МООС
Петькова Ю.Р. *199*

СПЕЦИФИКА ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ ВОСПИТАТЕЛЬНОЙ
СИСТЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ШКОЛЫ
Ульянова И.В. *205*

CONTENTS

Medical sciences (14.03.00)

P53 ISOFORMS: THEIR ROLE IN HEALTH AND IN DISEASE, THEIR DETECTION AND CLINICAL RELEVANCE
Asaturova A.V. 9

BACKGROUND AND DENTAL CARE-TESTED POPULATION IS MAINLY ITS FORMS TYUKHTETSKY DISTRICT, KRASNOYARSK TERRITORY
Baginskii A.L., Alyamovskiy V.V. 14

USAGE OF MEK INHIBITORS IN ONCOLOGY: RESULTS AND PERSPECTIVES
Vladimirova L.Y. 18

OBJECTIVES DEVELOPMENT OF ANALYTICAL PERFORMANCE APPRAISAL SYSTEM AND RATING SCIENTIFIC ACTIVITY OF SCIENTIFIC MEDICAL ORGANIZATION: TECHNICAL SOLUTIONS
Vyalkov A.I., Glukhova E.A., Orlova N.A. 31

THE REMOTE RESULTS AND NATURE OF PROGRESSING OF TUMORAL PROCESS AFTER ADJYUVANTNY HIMIOLUCHEVY THERAPY OF A CANCER OF A STOMACH
Gusareva M.A., Gevorkyan Y.A., Maleyko M.L., Zhuzhelenko I.A., Ilchenko S.A. 35

COPY NUMBER VARIATIONS OF APOPTOSIS-REGULATING GENE AS INDICATOR OF STOMACH TISSUE MALIGNANCY
Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Kutilin D.S., Maleyko M.L., Dvadnenko K.V., Enin Y.S., Gudueva E.N., Ilchenko S.A. 40

THE CONCEPT OF DYNAMIC MONITORING OF PATIENTS WITH GIPERPRLAKTINEMIA FROM THE POSITIONS OF THE MAGNETIC RESONANCE IMAGING
Lukyanenok P.I. 46

INVESTIGATION OF SOME BIOCHEMICAL AND CLINICAL DATA OF GONARTHROSIS AND THEIR RELATIONSHIP
Matveeva E.L., Luneva C.N. 51

USING ULTRASONIC SURVEY METHOD TO ESTIMATE THE STRUCTURAL STATE DISTRACTION REGENERATE FOURTH METATARSAL BONE IN PATIENTS WITH BRAHIMETATARZIEY
Menschikova T.I., Neretin A.S. 55

COMPARATIVE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL STATE OF THE URBAN AND RURAL ADOLESCENTS OF IRKUTSK OBLAST
Myl'nikova I.V., Efimova N.V. 60

ESTIMATES OF CHANGES IN PSYCHOEMOTIONAL STATUS PATIENTS WITH PSORIASIS ACCOMPANIED WITH CORONARY HEART DISEASE COMPLEX THERAPY WITH MEXICOR
Parfenova M.A., Bobyntsev I.I., Silina L.V., Khairutdinov V.R. 65

THE INDUCIBLE TYPE OF CLINDAMYCIN RESISTANCE AMONG THE STAPHYLOCOCCI ISOLATED FROM PATIENTS WITH CHRONIC OSTEOMYELITIS
Rozova L.V., Godovykh N.V. 70

IT FEATURES CHARACTERISTICS OF ANTIMICROBIAL THERAPY FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE HOSPITAL
Sadova N.G., Rasskazova V.n., Dzhevaga A.V., Rasskazova M.E. 74

THE STRUCTURE AND PREVALENCE OF MAJOR RISK FACTORS OF OSTEOPOROSIS
Saneeva G.A., Aleksandrovich G.A., Bunyaeva E.M., Fursova N.A. 82

DIABETIC POLYNEUROPATHY
Hachayants N.Y. 87

IMMUNITY IN CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN
Shcheglov V.A. 93

HIV-INFECTION IN PENITENTIARIES OF KARAGANDA REGION
Sarsekeyeva N.Y., Kosherova B.N. 98

OBJECTIVES OF MEDICAL SCIENCE RESEARCH PLATFORM «PREVENTIVE PROTECTION»: TECHNOLOGICAL SOLUTIONS
Safonicheva O.G., Martynchik S.A. 102

DETECTION OF ANTIBODIES TO ANTIGENS OF INFECTIOUS AGENTS IN TISSUES AND BLOOD OF PATIENTS WITH SOLITARY AND COMBINED TUMORS OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM
Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P., Ezhova M.O. 107

PSYCHOPHYSIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF STRESS AND DESYNCHRONOSIS IN YOUNG PEOPLE DURING THE ADMINISTRATION PERIOD OF YEAR-ROUND «SUMMER» TIME AND AFTER ITS REVOCATION IN 2014
Khasnulin V.I., Petrov O.I., Khasnulina A.V. 112

THE EFFECT OF THE LEVEL, THE DEGREE OF DISPLACEMENT AND FUNCTIONAL MOBILITY OF LUMBAR VERTEBRAE ON THERMOESTHESIA-AND-ALGESTHESIA STATE IN PATIENTS WITH COMPLICATED SPONDYLOLISTHESIS
Schurova E.N., Prudnikova O.G. 118

OF HEART RHYTHM DISTURBANCES IN MEN INHABITANTS OF SIBERIA WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF DIFFERENT CONSTITUTIONAL TYPES
Yaskevich R.A., Povshednaya O.N., Derevyannyh E.V. 127

Biological sciences (03.01.00, 03.02.00, 03.03.00)

BY THE ROLE OF METALLOTHIONEIN AS MARKER IN PHYSICAL EXERCISE
Elaeva N.L., Minaeva L.W., Batotsyrenova E.G., Stepanova S.W., Elaeva M.N., Kashuro W.A. 133

GENETIC MARKERS OF VACCINE STRAINS OF AVIAN METAPNEUMOVIRUS
Trefilov B.B., Nikitina N.V., Bochkarev V.S., Borisova M.S. 137

METHODICAL ASPECTS OF THE STUDY OF ACCLIMATIZATION OF ANIMALS
Karabaev Z.A., Bekisheva S.N. 141

DIFFERENTIATION AND SPECIALIZATION OF STRUCTURES IN THE EVOLUTION OF SOME GROUPS OF EMBRYOPHYTES
Notov A.A. 146

A COMPARATIVE INVESTIGATION OF THE RESPONSE OF BLOOD ERYTHROCYTES OF YOUNG AND OLD VAGOTOMIZED RATS TO TETRACHLOROMETHANE INTOXICATION
Tsibulevskiy A.Y., Dubovaya T.K., Sokolinskiy B.Z. 151

BIBLIOMETRICAL ANALYSIS OF SCIENTIFIC PROJECTS ON BIOLOGICAL ACTIVITY OF PHYSICAL FACTORS, SUPPORTED BY RUSSIAN FUND OF FUNDAMENTAL RESEARCHES DURING 20 YEARS
Chizhenkova R.A. 156

Pedagogical sciences (13.00.01)

MATERIALS ON THE FLORA OF THE TOWNS AND DISTRICT CENTRES OF THE VOLOGDA REGION: VYTEGRA
Czkhobadze A.B., Philippov D.A. 160

COMPETENCE-BASED PROBABILITY THEORY PROBLEMS AS A WAY OF FORMING PROFESSIONAL COMPETENCE OF ECONOMICS STUDENTS
Grigoryan M.E., Boldyrevsky P.B. 169

FORMATION AND DEVELOPMENT IN KAZAKHSTUIDANCE WORK
Davletova A.A., Beisembaev G.B. 174

SOME ASPECTS OF TEACHING MATHEMATICS TO INTERNATIONAL STUDENTS STUDYING IN A NON-NATIVE (RUSSIAN) LANGUAGE
Efremova O.N., Glazyrina E.D. 177

DEVELOPMENT OF ALGORITHMS FOR EVALUATING AND IMPROVING THE LEVEL OF STUDENT'S COMPETENCE
Zamyatina O.M., Kobyz G.V. 181

THE PRINCIPLES OF ORGANIZATION AND OPERATION OF EDUCATIONAL AND COUNSELING CENTERS FOR CIVIL DEFENSE AND EMERGENCIES
Nadein K.A. *190*

EDUCATION IN THE NORTH AS FACTOR OF THE DEVELOPMENT OF THE VILLAGE AND INDIGENOUS SMALL PEOPLE
Neustroyev N.D., Neustroyeva A.N. *195*

THE HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF DISTANCE EDUCATION. THE POSITIVE AND NEGATIVE SIDES OF THE MOOC
Petkova Y.R. *199*

THE SPECIFICS OF METHODS OF DIAGNOSIS OF EDUCATIONAL SYSTEM OF MODERN SCHOOL
Ulyanova I.V. *205*

УДК 616-091.8

ИЗОФОРМЫ БЕЛКА P53: РОЛЬ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ, ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Асатурова А.В.

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, e-mail: a.asaturova@gmail.com

К настоящему времени опубликовано около 70 000 статей и обзоров, посвященных белку p53, однако до сих пор в отношении него остается множество нерешенных вопросов. В частности, остается неясным, от чего зависит ответ p53 на поступающую через сигнальные пути информацию и соответствующая регуляция им пролиферации клеток или апоптоза. Еще большие перспективы появились с открытием изоформ p53, каждая из которых играет свою роль в регуляции жизнедеятельности клетки. Кроме того, профайлинг экспрессии изоформ p53 может быть связан с ответом на лечение и прогнозом заболевания. Таким образом, понимание процессов регуляции экспрессии изоформ p53 и их биологическая активность представляет собой важный шаг для улучшения диагностической и прогностической ценности p53. В данном обзоре мной сделана попытка обобщить роль изоформ p53 в норме и патологии, особенности их выявления с помощью различных антител и их потенциал в качестве диагностического и прогностического инструмента.

Ключевые слова: p53, изоформы, p63, p73, рак, прогноз, антитело

P53 ISOFORMS: THEIR ROLE IN HEALTH AND IN DISEASE, THEIR DETECTION AND CLINICAL RELEVANCE

Asaturova A.V.

Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: a.asaturova@gmail.com

Approximately 70 000 articles and reviews involving p53 have been published so far, although many unresolved issues still exist in relation to the tumor suppressor. In particular, it is unclear what determines the p53 response to incoming information through signaling pathways and regulation of cell proliferation or apoptosis mediated through p53. Even more prospects were revealed with p53 isoforms discovery. All of them play a particular role in the regulation of cell viability in response to various signals in normal and pathological conditions. Moreover, p53 isoforms profiling can be associated with response to treatment and prognosis. Thus, the understanding of the p53 isoforms expression regulation and their biological activity is an important step to improve the diagnostic and prognostic value of p53. In this review, I made an attempt to summarize the role of p53 isoforms in normal and pathological conditions, specificity of p53 isoforms detection with different antibodies and their potential role as a diagnostic and prognostic tool.

Keywords: p53, isoforms, p63, p73, cancer, prognosis, antibody

Строение p53, его гомологи и изоформы

Супрессор опухолевого роста p53 играет решающую роль в поддержании генетической стабильности клетки и предотвращении развития злокачественных опухолей. Для осуществления этой функции p53 участвует со множестве клеточных реакций, модулируя репарацию и выживаемость клеток, а также апоптоз. В конце девяностых годов были отрыты два родственных белка p53: p63 и p73, которые являются структурными, биологическими и биохимическими гомологами p53. Также были выделены двенадцать изоформ p53, шесть изоформ p63 и четырнадцать изоформ p73.

Белок p53 кодируется геном TP53, расположенным на 17p13.1 хромосоме человека. Канонический белок p53 (p53α) представляет собой наиболее распространенную изоформу, кодируемую TP53. Другие изоформы p53 являются результатом альтернативного сплайсинга, действия альтернативных промоторов и альтернативой инициации трансляции. TP53 содержит проксимальный промотор , который контролирует экспрессию p53 (p53α, – β, и – γ) и Δ40p53 (α, β, γ) и внутренний промотор, регулирующий экспрессию Δ133p53 (α, β, γ) и Δ160p53 (α, β, γ).

p53α, – β, – γ

Изоформы p53 p53α, – β, – γ могут быть получены в результате классического или альтернативного сплайсинга гена TP 53. p53α сохраняет олигомеризационный домен, способный связываться с лигазой MDM2 и, таким образом, регулировать стабилизацию p53. p53β может влиять на транскрипционную активность p53 в отношении промоторов p21 и BAX, в то время как p53γ – только в отношении BAX. p53γ, кроме того, обладает цитотоксической активностью [14].

Δ40p53α, Δ40p53β, Δ40p53γ

Изоформы Δ40p53 (p47) образуются в результате альтернативного сплайсинга 2-го интрона и/или альтернативной инициации трансляции. Известно, что Δ40p53α

обладает доминантно-негативным влиянием в отношении p53, ингибируя его транскрипционную активность, а также ослабляет p53-опосредованное подавление роста клеток. Также Δ40p53α влияет на убиквитацию и внутриклеточную локализацию p53 [8].

Δ133p53 и Δ160p53

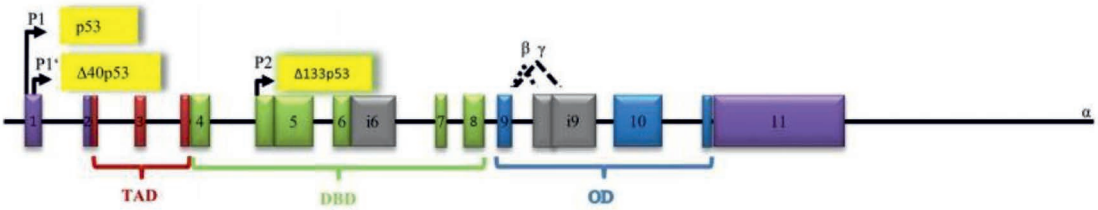
Изоформы Δ133p53 и Δ160p53 образуются путем альтернативной инициации трансляции с помощью внутреннего промотера TP53. Δ133p53α препятствует регулируемому p53 репликативному старению, остановке клеточного цикла клетки в фазе G1 и апоптозу, а также вызывает миграцию эндотелиоцитов, формирование кровеносных сосудов и образование метастазов путем регуляции ангиогенеза независимо от p53, таким образом, принимая активную роль в развитии и прогрессии опухоли [3]. Роль Δ133p53β и Δ133p53γ, экспрессирующихся в неизмененных тканях человека в настоящее время до конца не известна.

В целом, изоформы p53 участвуют в ответе клетки на стресс как опосредованно путем регуляции транскрипционной активности белков семейства p53 , так и напрямую путем связывания с генными промоторами, участвующими в апоптозе (BAX) и остановке клеточного цикла (p21 и miR34a). Таким образом, они могут ингибировать или усиливать опухоль-супрессорную активность p53. Кроме того, полагают, что изоформы p53 имеют также и многочисленные p53-независимые функции [12].

Выявление изоформ p53 с помощью различных антител

В настоящее время существует большое количество антител к p53, которые ранее можно было разделить по их специфичности на три большие группы – предназначенные для выявления только дикого, типа p53 (пример: клон PAb1620), для выявления как дикого так и мутантного типов p53 (пример: клоны DO-1, DO-7), и для выявления только мутантного p53 (пример: клон PAb240). Однако в последнее десятилетие были выявлены 12 изоформ p53 и, как оказалось, не все антитела, даже принадлежащие к одной из трех перечисленных групп обладают одинаковой способностью выявлять экспрессию тех или иных изоформ. В таблице представлены данные в отношении клонов p53 из наиболее распространенной группы антител, предназначенных для выявления как дикого, так и мутантного типов p53.

Как видно из таблицы, некоторые из антител к p53 являются тропными сразу к нескольким изоформам p53, в то время как другие – лишь в отношении одной из изоформ. Антитела DO-1 и DO-7, которые имеют одинаковый эпитоп, специфичны только в отношении P53α, P53β и P53γ. Антитела 1801 позволяют выявить экспрессию всех изоформ кроме Δ133 P53 (α,β и γ), в то время как антитела DO-12 являются пантропными в связи с эпитопом, локализованным на ДНК-связывающем домене, и позволяют выявлять все изоформы p53. Антитела BP53.10, 421 и ICA-9 специфичны в отношении изоформ P53α, Δ40 P53α и Δ133 P53α из-за эпитопа, локализованного на С-концевом домене белка p53. Антитела CM-1 и SAPU (оба клона были синтезированы против изоформы P53α) также могут выявлять все изоформы p53, однако CM-1 плохо реагирует в отношении Δ133 P53β и Δ133 P53 γ. Антитела SAPU имеют дополнительный эпитоп на ДНК-связывающем домене, что позволяет им эффективно выявлять все изоформы p53. Однако, поскольку изоформы p53 не содержат всех эпитопов антител CM-1 и SAPU, выявление относительной экспрессии изоформ p53 с использованием данных клонов представляется затруднительным и данная оценка могла бы быть произведена только с помощью клона DO-12. Также с целью научного изучения экспрессии изоформ p53 были синтезированы антитела к β изоформам p53, Δ40 P53 и Δ133 P53, так как не одно из доступных коммерческих антител не позволяет выявлять каждую из изоформ p53 по отдельности [20].



Строение p53. Обозначены проксимальные промотеры P и P' (ответсвтенны за экспрессию, внутренний промотор P2, домен, активирующий транскрипцию TAD, ДНК-связывающий домен DBD, домен, отвечающий за олигомеризацию OD (адаптировано по Pflaut J. и соавт. [15]

Выявление изоформ p53 с помощью различных клонов антител к p53

	Моноклональные антитела							Поликлональные антитела к			
	DO-1	DO-7	PAb 1801	DO-12	BP 53.10	PAb 421	ICA-9	KJC8	MAP4.9	CM-1	SAPU
P53α	++	++	+	+	+	+	+	–	–	++	++
P53β	++	++	+	+	–	–	–	+	–	++	++
P53γ	++	++	+	+	–	–	–	–	–	++	++
Δ40 P53α	–	–	+	+	+	+	+	–	–	++	++
Δ40 P53 β	–	–	+	+	–	–	–	+	–	+	++
Δ40 P53 γ	–	–	+	+	–	–	–	–	–	+	++
Δ133 P53α	–	–	–	+	+	+	+	–	+	+	+
Δ133 P53 β	–	–	–	+	–	–	–	+	+	+/–	+
Δ133 P53 γ	–	–	_	+	–	–	–	–	+	+/–	+

Примечание. ++ : выраженная экспрессия, +: умеренная экспрессия, +/– :слабая экспрессия, –: нет экспрессии (оценка методом Western Blot) (адаптировано по Khoury M.P. и соавт. [12]).

Изоформы p53 в злокачественных опухолях

Несмотря на то, не во всех разновидностях рака мутация гена TP 53 является часто встречающейся, известно, что инактивация сигнального пути p53 может происходить в разных опухолях различными путями. В последние годы, учитывая тот факт, что экспрессия изоформ p53 в опухолях отличается от неизменных клеток, изучение роли в канцерогенезе является определяющей.

Накоплены определенные данные, касающиеся экспрессии изоформ p53 в различных опухолях. Так, в молочной железе отмечено, что в то время как в нормальной ткани молочной железы экспрессируются p53α, p53β, и p53γ, в 60% опухолей молочной железы отмечается потеря экспрессии 53β и p53γ, а в 40% из них – гиперэкспрессия изоформы [4]. В отношении меланомы было показано, что изоформы p53βand Δ40p53 экспрессируются в опухолевых клетках, но не в меланоцитах или фибробластах [2]. В почечно-клеточной карциноме отмечается гиперэкспрессия изоформ p53β и Δ133p53 по сравнению с нормальными клетками [19]. Также показано, что отличная от неизменных клеток экспрессия изоформ p53 отмечается в холангиокарциномах, глиобластомах, опухолях головы и шеи, раке толстой кишки, яичников и легких [10, 21]. Было показано, что изоформы p53 обладают способностью переключать активность p53 между действием, направленным на выживаемость клетки и направленным на запрограммированную гибель клетки. Таким образом, в условиях их изменённой экспрессии они могут выступать фактором, способствующим развитию и прогрессии опухоли, а также препятствовать развитию чувствительности опухоли к химиотерапии.

Важным аспектом является выявление связи между профайлингом экспрессии изоформ p53 и прогрессией опухоли, а также между клиническим ответом на терапию и прогнозом заболевания. В отличие от p53β, который способствует репликативному старению, Δ133p53α вызывает пролиферацию клеток и препятствует их старению. В результате Fujita и соавт. описали так называемую инверсию соотношения p53β/Δ133p53 (снижение экспрессии p53β и сопутствующее увлечении экспрессии Δ133p53α), которая участвует в прогрессии колоректальной аденомы в карциному [7]. В почечноклеточной карциноме гиперэкспрессия p53β в опухоли связана со стадией опухоли и является хорошим методом предиктором опухолевой прогрессии [19]. Было показано, что патологическая экспрессия p53β и Δ133p53 имеет место в муцинозных карциномах яичника. Кроме того, экспрессия Δ40p53α в карциномах яичника с диким типом p53 связана с более высоким процентом безрецидивной выживаемости пациенток [9].

Важно отметить, что в серозных карциномах яичника при III-IV стадии заболевания и наличии мутации в гене TP53 эксперссия Δ133p53α связана с более высоким уровнем выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемости, в то время как при III-IV стадиях заболевания без мутации TP53 (дикий тип) отмечается лишь более высокая выживаемость без признаков заболевания [11]. Таким образом, можно предположить, что мутации

в гене TP53 могут влиять на прогностическую ценность изоформ p53. Кроме того, экспрессия p53δ связана с низким ответом на лечение и плохим прогнозом заболевания [10]. Поскольку изоформы p53 влияют на опухоль-супрессорную активность p53, предполагают, что их гиперэкспрессия или потеря экспрессии играет определённую роль в канцирогенезе. Однако в некоторых случаях они могут играть и ингибирующую функцию при таких мутациях TP53 с приобретением новой функции (gain of function mutation). Примером такого механизма может служить гиперэкспрессия Δ133p53 при карциномах яичника с мутациями в гене TP53 или гиперэкспрессия p53γ в карциномах молочной железы с мутацией TP53, что приводит к ослаблению негативного влияния мутации TP 53 [4, 11].

Клиническое значение активности изоформ p53 при злокачественных опухолях

В настоящее время в разработке находится новая терапевтическая стратегия, направленная на реактивацию p53 в раковых клетках путем активизации мутантного белка p53 или путем ингибирования супрессоров p53, таких как MDM2 [17]. Кроме того, учитывая, что изменение экспрессии изоформ p53 связано с развитием и прогрессией злокачественных опухолей, можно предположить, что профайлинг экспрессии этих изоформ может стать эффективным опухолевым маркером и мишенью таргетной терапии рака. В настоящее время хорошо известны, различные стрессовые воздействия на клетку, так как повреждения ДНК приводят к изменению процесса мРНК-сплайсинга [6]. В некоторых исследованиях было показано, что экспрессию изоформ p53 можно модулировать In vivo с помощью химиотерапии [1, 2]. Некоторые регуляторы экспрессии p53 изоформ уже известны, например дискерин и аннексин A2 [13, 18]. Схемы лечения, направленные на модуляцию этих факторов и, следовательно, на экспрессию изоформ p53, могут снизить негативное влияние повышенного соотношения Δ133p53α/p53β для того, чтобы остановить распространение и прогрессирование рака. Кроме того, экспрессию изоформ p53 можно регулировать путем влияния на деградацию соответствующих белков. Вся схема убиквитации изоформ p53 в настоящее время не известна, однако уже было показано, что изформы p53 по-разному реагируют с основной Е3-лигазой p53, MDM2 [5]. Так, антагонист MDM2 нутлин-3а (nutlin-3a) стабилизирует p53α и сенсибилизирует клетки к химиотерапии [16].

Заключение

С момента открытия p53 необходимость расширения знаний об этом белке постоянно увеличивалась, учитывая, прежде всего, его важную роль в процессе карциногенеза. Белок p53 участвует во многих физиологических процессах, однако наиболее изученным является его опухоль-супрессорная функция. Кроме того, p53 объединяет множество клеточных сигналов от поврежденных субклеточных органелл, а также межклеточных контактов, внеклеточного матрикса, гормонов и цитокинов. На основании этих сигналов p53 регулирует такие процессы в клетке, как выживаемость, старение, дифференцировку, миграцию клеток и запрограммированную гибель клеток. На основании многочисленных исследований было выявлено, что ген TP53 кодирует несколько изоформ p53, которые взаимодействуют с p53 и модулируют его активность в отношении стимуляции выживаемости или гибели клеток. Учитывая тот факт, что изоформы p53 играют фундаментальную роль в регулировании сигнального пути p53, их экспрессия часто нарушена в злокачественных клетках. В связи с этим была выдвинута гипотеза о том, что дикий тип p53 может выступать в качестве супрессора опухолевого роста или протоонкогена в зависимости от профайлинга экспрессии изоформ p53. В некоторых видах рака измененная экспрессия изоформ p53 коррелирует с клиническими проявлениями, рецидивированием рака и/или общей выживаемостью. Кроме того, некоторые изоформы p53, как полагают, могут выступать в качестве потенциальных маркеров для терапии рака. Тем не менее, изформы p53 нельзя разделить на онкогенные или опухоль-супрессорные классы, так как их биологическая активность и, следовательно, их прогностическое значение связаны с типом тканей. В то же время было высказано предположение, что некоторые изоформы p53 могут стать успешными объектами таргетной терапии рака, как, например, при тройном негативном раке молочной железы. Чтобы достичь успехов в разработке такой терапии, необходимо более глубокое понимание процессов регуляции экспрессии и реализации эффектов изоформ p53, а также их действия в зави-

симости от типа ткани и дикого или мутантного типа p53 в тех или иных опухолевых клетках.

Список литературы

1. Anensen N., Oyan A.M., Bourdon J.C. et al. // Clin. Cancer. Res. – 2006. – Vol. 12(13). – P. 3985–3992.

2. Avery-Kiejda K.A., Zhang X.D., Adams L.J., et al. // Clin. Cancer. Res. – 2008. – Vol. 14(6). – P. 1659–1668.

3. Bernard H., Garmy-Susini B., Ainaoui N., et al. // Oncogene. – 2013. – Vol. 32(17). – P. 2150–2160.

4. Bourdon J.C., Khoury M.P., Diot A., et al. // Breast. Cancer. Res. – 2011. – Vol. 13(1). – P. R7.

5. Camus S., Ménendez S., Fernandes K., et al. // Cell Cycle. – 2012. – Vol. 11(8). – P. 1646–1655.

6. Dutertre M., Sanchez G., Barbier J., et al. // RNA Biol. – 2011. – Vol. 8(5). – P. 740–747.

7. Fujita K., Mondal A.M., Horikawa I., et al. // Nat. Cell. Biol. – 2009. – Vol. 11(9). – P. 1135–1142.

8. Ghosh A., Stewart D., Matlashewski G. // Mol. Cell. Biol. – 2004. – Vol. 24(18). –P. 7987–7997.

9. Hofstetter G., Berger A., Berger R., et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2012. – Vol. 22(3). – P. 372–379.

10. Hofstetter G., Berger A., Fiegl H., et al. // Oncogene. – 2010. – Vol. 29(13). – P. 1997–2004.

11. Hofstetter G., Berger A., Schuster E., et al. // Br. J. Cancer. – 2011. – Vol. 105(10). – P. 1593–1599.

12. Khoury M.P., Bourdon J.C. // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2010. – Vol. 2(3). – a000927.

13. Liu B., Zhang J., Huang C., et al. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(8). – e43147.

14. Marcel V., Petit I., Murray-Zmijewski F., et al.//Cell Death Differ. – 2012. – Vol. 19(5). – P. 816–826.

15. Pflaum J., Schlosser S., Müller M. // Front. Oncol. – 2014. – Vol. 4 – P. 285.

16. Secchiero P., Bosco R., Celeghini C., et al. // Curr. Pharm. Des. – 2011. – Vol. 17(6). – P. 569–577.

17. Selivanova G., Wiman K.G. // Oncogene. – 2007. – Vol. 26(15). – P. 2243–2254.

18. Sharathchandra A., Lal R., Khan D., et al. // RNA Biol. – 2012. – Vol. 9(12). – P. 1429–1439.

19. Song W., Huo S.W., Lu J.J., et al. Chin Med J (Engl). – 2009. – Vol. 122(8). – P. 921–926.

20. Soussi T., Leroy B., Taschner P.E. // Hum. Mutat. – 2014. – Vol. 35(6). – P. 76678.

21. Takahashi R., Giannini C., Sarkaria J.N., et al. // Oncogene. – 2013. – Vol. 32(26). – P. 3165–3174.

References

1. Anensen N., Oyan A.M., Bourdon J.C. et al. // Clin. Cancer. Res. 2006. Vol. 12(13). pp. 3985–3992.

2. Avery-Kiejda K.A., Zhang X.D., Adams L.J., et al. // Clin. Cancer. Res. 2008. Vol. 14(6). pp. 1659–1668.

3. Bernard H., Garmy-Susini B., Ainaoui N., et al. // Oncogene 2013. Vol. 32(17). pp. 2150–2160.

4. Bourdon J.C., Khoury M.P., Diot A., et al. // Breast. Cancer. Res. 2011. Vol. 13(1). p. R7.

5. Camus S., Ménendez S., Fernandes K., et al. // Cell Cycle 2012. Vol. 11(8). pp. 1646–1655.

6. Dutertre M., Sanchez G., Barbier J., et al. // RNA Biol. 2011. Vol. 8(5). pp. 740–747.

7. Fujita K., Mondal A.M., Horikawa I., et al. // Nat. Cell. Biol. 2009. Vol. 11(9). pp. 1135–1142.

8. Ghosh A., Stewart D., Matlashewski G. // Mol. Cell. Biol. 2004. Vol. 24(18). –pp. 7987–7997.

9. Hofstetter G., Berger A., Berger R., et al. // Int. J. Gynecol. Cancer 2012. Vol. 22(3). pp. 372–379.

10. Hofstetter G., Berger A., Fiegl H., et al. // Oncogene 2010. Vol. 29(13). pp. 1997–2004.

11. Hofstetter G., Berger A., Schuster E., et al. // Br. J. Cancer 2011. Vol. 105(10). pp. 1593–1599.

12. Khoury M.P., Bourdon J.C. // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2010. Vol. 2(3) a000927.

13. Liu B., Zhang J., Huang C., et al. // PLoS One 2012 Vol. 7(8). e43147.

14. Marcel V., Petit I., Murray-Zmijewski F., et al.//Cell Death Differ. 2012. Vol. 19(5). pp. 816–826.

15. Pflaum J., Schlosser S., Müller M. // Front. Oncol. 2014. Vol. 4. pp. 285.

16. Secchiero P., Bosco R., Celeghini C., et al. // Curr. Pharm. Des. 2011. Vol. 17(6). pp. 569–577.

17. Selivanova G., Wiman K.G. // Oncogene 2007. Vol. 26(15). pp. 2243–2254.

18. Sharathchandra A., Lal R., Khan D., et al. // RNA Biol. 2012. Vol. 9(12). pp. 1429–1439.

19. Song W., Huo S.W., Lu J.J., et al. Chin Med J (Engl). 2009. Vol. 122(8). pp. 921–926.

20. Soussi T., Leroy B., Taschner P.E. // Hum. Mutat. 2014. Vol. 35(6). pp. 76678.

21. Takahashi R., Giannini C., Sarkaria J.N., et al. // Oncogene. 2013. Vol. 32(26). pp. 3165–3174.

УДК 614. 364.65.11

УРОВЕНЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И НУЖДАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ В ОСНОВНЫХ ЕЕ ВИДАХ ТЮХТЕТСКОГО РАЙОНА КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Багинский А.Л., Алямовский В.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: baginskii@inbox.ru

В статье приведены данные результатов исследования уровня нуждаемости в стоматологической помощи населению Тюхтетского района Красноярского края. В рамках краевой долгосрочной целевой программы «Стоматологическая помощь коренным малочисленным народам Севера (КМНС)» на 2014–2016 гг. проводили профилактические осмотры и стоматологическое лечение нуждающимся пациентам. Представители КМНС в данном районе – чулымцы. В результате исследования приведены данные нуждаемости в стоматологической помощи, в основных ее видах.

Ключевые слова: Крайней Север, стоматология, стоматологические индексы

BACKGROUND AND DENTAL CARE-TESTED POPULATION IS MAINLY ITS FORMS TYUKHTETSKY DISTRICT, KRASNOYARSK TERRITORY

Baginskii A.L., Alyamovskiy V.V.

State Budgetary Educational Organization of Higher Professional Education «Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky» of the Ministry of Social Development of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: baginskii@inbox.ru

The paper presents the results of the study data and the level of need of dental care Tyukhtetsky District, Krasnoyarsk Territory. In the framework of the regional long-term target program «Dental care of Indigenous Peoples of the North (Indigenous Peoples)» on 2014–2016 gg. Carried out preventive examinations and dental care to needy patients. Representatives of indigenous peoples in the region – Chulyms. The study shows the data of need dental care in its basic forms.

Keywords: Far North, dentistry, dental indexes

Актуальность. Улучшение качества стоматологической помощи населению является как медицинской, так и не менее значимой социальной и экономической проблемой [1, 5, 6]. Если медицинское значение улучшения качества стоматологического лечения общепонятно – снижение числа осложнений, улучшение состояния полости рта, сохранение здоровья, – то социальные и экономические аспекты проблемы менее известны. Они заключаются в уменьшении числа визитов к врачу, снижении числа случаев повторного лечения, повышении производительности работы стоматолога, снижении экономических затрат на каждого больного в расчете на длительный период времени. В условиях рыночных отношений проблема качества стоматологической помощи остается центральной [2, 3, 4]. Самое важное, что в стоматологическом сообществе понимают возможность не только влияния на качество стоматологической помощи населению, но и управления им, а также регулирования различных аспектов этой проблемы. Такое понимание приходит постепенно, путем осознания роли профессионального управления специальностью, в рамках которого находится 60–80 % возможностей активного влияния и регуляции качества стоматологической помощи, и лишь меньшая часть таких возможностей имеется в секторе административного управления стоматологией [7].

Цель. Определение потребности в стоматологической помощи лицам из числа коренных малочисленных народов Севера в Тюхтетском районе Красноярского края.

Материалы и методы исследования

Тюхтетский район расположен на северо-западе Красноярского края в 400 километрах от г. Красноярска. В районе проживает около 5000 тыс. человек, среди них есть и представители коренных малочисленных народов Севера – чулымцы. В рамках долгосрочной целевой краевой программы «Оказание стоматологической помощи населению КМНС» на 2012–2016 гг. была оказана стоматологическая помощь детскому и взрослому населению п. Пасечное в 2013–2014 гг. Было проведено анкетирование населения, осмотр полости рта и лечение выявленных стоматологических заболеваний. Общая информация включает регистрацию фамилии, имя пациента, род занятий, пол, возраст, населенный пункт, в котором проживает исследуемый. Общая численность населения поселка 100 человек, из них 39 мужчин, 42 женщины, 19 детей в возрасте до 18 лет. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы PASW Statistics 19.0 для Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

При осмотре слизистой оболочки полости рта в возрастной группе от 6 до 18 лет заболевания не обнаружены. Распространенность патологии СОПР начинает проявляться в возрастной группе 35–44 лет в виде хейлита, лейкоплакии (4,3 %) (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность поражений слизистой оболочки полости рта у жителей п. Пасечное Тюхтетского района

Возраст	Распространенность (%)
6	0,0 ± 0,0
12	0,0 ± 0,0
15	0,0 ± 0,0
35–44	4,3 ± 1,2

При визуализации зубов на наличие некариозных поражений осмотр показал следующие результаты. Ограниченная пятнистость проявляется у детей 12, 15 лет – 2,2 %. Гипоплазия встречается у детей 12 лет – 1,0 % случаев (табл. 2). Среди жителей проявления флюороза слабой или сомнительной форм выявлены у 1,2 % школьников 12 лет (табл. 2).

Осмотр тканей пародонта выявил следующее. Кровоточивость десны проявляется у детей 12 лет в 1,1 % случаев, у детей 15 лет – в 18,7 %; у взрослого населения – в 64,2 %. Отложения зубного камня проявляются у детей 15 лет в 11,9 % случаев, у взрослого населения – в 63,9 % случаев (табл. 3). У обследованного населения обнаружены отложения поддесневого и наддесневого зубного камня.

Таблица 2

Проявление флюороза, пятнистости и гипоплазии эмали у подростков п. Пасечное Тюхтетского района

Возраст	Распространенность (%)		
	Ограниченная пятнистость	Гипоплазия	Флюороз
12	2,2 ± 0,8	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,4
15	2,2 ± 0,8	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

У 6-летних детей количество секстантов со здоровым пародонтом составляет 6, признаки поражения пародонта не обнаружены. У детей 12 лет количество секстантов со здоровым пародонтом составило 5,93, а секстанты с признаками кровоточивости составили 0,07. Дети 15 лет имеют секстанты: со здоровым пародонтом – 5,46, с признаками кровоточивости – 0,44, с отложением зубного камня – 0,10. В возрастной группе 35–44 года при обследовании обнаружены секстанты: со здоровым пародонтом – 3,79, с признаками кровоточивости – 1,33, с отложением зубного камня – 0,65, исключенные составили 0,23 (табл. 4).

Таблица 3

Распространенность патологии тканей пародонта у обследованных жителей п. Пасечное Тюхтетского района

Возраст	Распространенность (%)		
	Нет признаков поражения	Кровоточивость	Камень
6	100,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
12	98,9 ± 2,4	1,1 ± 0,8	0,0 ± 0,0
15	81,3 ± 2,5	18,7 ± 1,8	11,9 ± 3,1
35–44	35,8 ± 3,4	64,2 ± 6,1	63,9 ± 4,2

Таблица 4

Среднее количество здоровых секстантов с признаками поражения пародонта

Возраст	Здоровые	Индекс РМА	Камень	Исключенные
6	6,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
12	5,93 ± 0,14	0,07 ± 0,05	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	5,46 ± 0,35	0,44 ± 0,15	0,10 ± 0,09	0,00 ± 0,00
35–44	3,79 ± 0,42	1,33 ± 0,45	0,65 ± 0,10	0,23 ± 0,135

Таблица 5

Распространенность и интенсивность кариеса зубов среди обследованных жителей Тюхтетского района

Возраст	Распространенность, %	К	П	У	КПУ
Временные зубы					
6	91,4 ± 6,6	9,33 ± 0,96	0,00 ± 0,00	0,05 ± 0,06	9,38 ± 0,97
Постоянные зубы					
6	18,6 ± 7,1	0,38 ± 0,19	0,05 ± 0,06	0,09 ± 0,14	0,52 ± 0,25
12	79,6 ± 7,4	3,55 ± 0,57	0,33 ± 0,16	0,43 ± 0,31	4,18 ± 0,70
15	96,3 ± 6,8	4,14 ± 0,73	0,98 ± 0,45	0,81 ± 0,30	5,79 ± 0,81
35–44	87,3 ± 5,2	5,41 ± 0,64	1,00 ± 0,34	10,31 ± 1,37	16,12 ± 1,21

Анализ распространенности и интенсивности кариеса зубов: при обследовании в возрастной группе 6 лет оценивалось состояние твердых тканей временных и постоянных зубов. Была выявлена высокая распространенность кариеса временных зубов у детей данного возраста – 91,4% при интенсивности 9,38. При этом компонент «К» составил 9,33. Распространенность кариеса постоянных зубов в данной группе также высокая и составила 18,6% при интенсивности 0,52. Распространенность кариеса в возрастной группе детей 12 лет составила 79,6%, а интенсивность 4,18. При этом компонент «К» составил 3,55; «П» – 0,33; «У» – 0,43. Распространенность кариеса в возрастной группе 15-ти лет составила 96,3%. Интенсивность – 6,8. Компонент «К» составил 4,2; «П» – 0,98; «У» – 0,81. Распространенность кариеса в возрастной группе 35–44 лет увеличивается до 87,3%. Интенсивность поражения твердых тканей зубов составляет 15,5, количество кариозных зубов – 5,41, восстановленных пломбами – 1, а удаленных – 10,3 (табл. 5).

Таблица 6

Нуждаемость в протезировании зубных рядов челюстей жителей Тюхтетского района

Возраст	Нуждаемость в протезировании, %
6	0,0 ± 0,0
12	0,0 ± 0,0
15	5,9 ± 6,8
35–44	91,5 ± 5,7

Скученность одного сегмента выявлена у детей 12 лет в 13,2% случаев, у детей 15 лет – в 14,1%. Признаки нарушения физиологической окклюзии в двух сегментах наблюдались нами среди 12,0% детей 12 лет и 15,9% школьников 15 лет.

В протезировании зубных рядов нуждается 91,5% взрослого населения и 5,9% детей 15 лет. Причем, в возрасте 29 лет пациент нуждался в полном съемном протезировании верней челюсти (табл. 6).

Выводы

1. Наиболее часто встречающейся патологией слизистой оболочки полости рта на территориях компактного проживания коренных народов Севера являются хейлиты, что может быть связано с тяжелыми климатическими условиями.

2. Визуализация некариозных поражений зубов выявлена незначительно, обследуемый район не входит в показатели превышающие количество фтора в питьевой воде, а также является удаленным по отношению к крупным металлургическим комбинатам.

3. При пародонтологическом исследовании выявлена высокая распространенность заболеваний тканей пародонта. Связано это с неудовлетворительной гигиеной полости рта, неудовлетворительным уровнем знаний по профилактическим вопросам, несвоевременному обращению к врачу-стоматологу.

4. Высокая распространенность кариеса зубов у детей и взрослых связана с плохой гигиеной полости рта, недоступностью стоматологической помощи.

5. Высокая нуждаемость в протезировании зубных рядов челюстей – составляет 91,5% взрослого населения.

Заключение

С целью снижения распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний у коренного малочисленного народа Севера рекомендуем усовершенствовать существующие программы по оказанию стоматологической помощи и профилактики стоматологических забо-

леваний, адаптировать их для территорий компактного проживания коренных малочисленных народов Севера, обеспечить доступность медицинской помощи при стоматологических заболеваниях для коренных малочисленных народов Севера на территориях их компактного проживания на основе создания бригад врачей-стоматологов для выезда в труднодоступные и отдаленные территории проживания коренных малочисленных народов Севера и включение в состав выездных бригад гигиениста стоматологического.

Список литературы

1. Казанцева Т.В., Новиков О.М. Классификация групп стоматологического здоровья индивидов // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 75, № 3. – С. 48–51.

2. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. МГМСУ, Москва, 2009. – 225 с.

3. Леонтьев В.К. Оценка основных направлений развития стоматологии / В.К. Леонтьев, В.Т. Шестаков, В.Ф. Воронин. – М.: Медицинская книга, Н-Новгород: НГМА, 2003. – 280 с.

4. Стоматологическое обследование. Основные методы / Всемирная Организация Здравоохранения. – 4-е издание. – Женева: ВОЗ, 1997. – 76 с.

5. Шестаков В.Т. Основные направления развития стоматологической службы России (Проект Концепции) // В.Т. Шестаков, О.О. Янушевич, В.К. Леонтьев. – М.: Медицинская книга, 2008. – 200 с.

6. Borisenko L. Oral health and dental care of old adults in Byelorussia / Journal of the Black Sea Countries. – 2003. – № 4. – P. 12–13.

7. Dănilă I., Saveanu I., Balcos C. Assessment of Oro-Dental Health Status Using the CAO and EGOHID Indexes at the Young People // Romanian Journal of Oral Rehabilitation. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 50–54.

References

1. Kazanceva T.V., Novikov O.M. Klassifikacija grupp stomatologicheskogo zdorov'ja individov // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2012. T. 75, no. 3. pp. 48–51.

2. Kuz'mina Je.M. Stomatologicheskaja zabolevaemost' naselenija Rossii. MGMSU, Moskva, 2009. 225 p.

3. Leont'ev V.K. Ocenka osnovnyh napravlenij razvitija stomatologii / V.K. Leont'ev, V.T. Shestakov, V.F. Voronin. M.: Medicinskaja kniga, N-Novgorod: NGMA, 2003. 280 p.

4. Stomatologicheskoe obsledovanie. Osnovnye metody / Vsemirnaja Organizacija Zdravoohranenija. 4-e izdanie. Zheneva: VOZ, 1997. 76 p.

5. Shestakov V.T. Osnovnye napravlenija razvitija stomatologicheskoj sluzhby Rossii (Proekt Koncepcii) // V.T. Shestakov, O.O. Janushevich, V.K. Leont'ev. M.: Medicinskaja kniga, 2008. 200 p.

6. Borisenko L. Oral health and dental care of old adults in Byelorussia / Journal of the Black Sea Countries. 2003. no. 4. pp. 12–13.

7. Dănilă I., Saveanu I., Balcos C. Assessment of Oro-Dental Health Status Using the CAO and EGOHID Indexes at the Young People // Romanian Journal of Oral Rehabilitation. 2010. Vol. 2, no. 3. pp. 50–54.

УДК 615.21/.26-616-006.04

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ МЕК В ОНКОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Владимирова Л.Ю.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Путь МАРК является одним из основных в регуляции пролиферации клеток, резистентности к апоптозу и выживания. В статье показана роль МАРК каскада и его составляющих в этих процессах. Сделан акцент на протеинах подсемейства МЕК, и, в частности МЕК 1/2, как на одних из ключевых в карциногенезе. Представлен механизм работы МЕК ингибиторов. Приведены результаты ряда современных клинических исследований с использованием МЕК ингибиторов, представлены данные их эффективности и токсичности. В обсуждении автором всесторонне проанализированы возможные причины их низкой эффективности у больных с различной онкопатологией, в том числе и с учетом наличия мутаций BRAF, KRAS, NRAS. Представлены перспективы решения этой проблемы. Рассмотрена идея тестов на предсказательные биомаркеры для определения опухолей, которые можно ингибировать с помощью МЕК, а также обоснован мультимодальный подход с использованием комбинированной таргетной терапии и цитостатиков.

Ключевые слова: ингибиторы МЕК, МАРКиназы, МАРКпуть, таргетная терапия

USAGE OF MEK INHIBITORS IN ONCOLOGY: RESULTS AND PERSPECTIVES

Vladimirova L.Y.

FSBI «Rostov Research Oncological Institute» under the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

MAPK pathway is one of the main in cascades regulation of cell proliferation, resistance to apoptosis and survival. The role of the MAPK cascade and its components in these processes is shown in the article. Proteins of MEK family and MEK 1/2 in particular are emphasized as the key proteins in carcinogenesis. Mechanism of MEK inhibitors is described. The results of clinical investigations of MEK inhibitors, their effectiveness and toxicities are given. In discussion the author analyzes comprehensively the possible causes of their low effect in patients with various oncological diseases including tumors with BRAF, KRAS, NRAS mutations. Perspectives in the possible solution of this problem are presented. The consideration of the predictive biomarkers to determine the tumors possible to inhibit with MEK inhibitors, as well as the approach of multimodality treatment with the use of the combined targeted therapy and cytostatics are discussed.

Keywords: MEK inhibitors, MAPKinases, MAPKpathway, targeted therapy

Сокращение: НМРК – немелкоклеточный рак легкого, МАРК – митогенактивированные протеинкиназы, FDA(Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, ЦНС – центральная нервная система.

Митогенактивированные протеинкиназы (МАРК) – это семейство энзимов, которые отвечают за трансдукцию сигнала у всех эукариотов и осуществляют связь между внеклеточными сигналами и внутриклеточными путями экспрессии генов. Эти протеинкиназы регулируют и активируют одна другую с помощью системы фосфорилирования. МАРК контролируют множество разнообразных физиологических процессов макроорганизмов. Известны 3 подсемейства МАРК. Киназы, регулируемые внешними сигналами (ERK), отвечают за клеточное деление. Аминоконцевые киназы C-Jun (JNK) являются очень важными регуляторами процесса транскрипции. МАРКиназы p38 активируются с помощью воспалительных цитокинов и сигналов из окружающей среды при стрессе. Киназы JNK и p38 запускают апоптоз [89]. Особую роль в пролиферации клетки и карциногенезе играет путь МАРК RAS/RAF/MEK/ERK. Он представляет собой типичный каскад и включает цепь протеинов и киназ, включая белок саркомы крыс (RAS), митоген активированную протеинкиназу киназы киназы (RAF или МАР3К), митоген активированную протеинкиназу киназы (МЕК или МАР2К) и протеинкиназу, регулируемую внешними сигналами (ERK или МАРК). Этот МАРК каскад (RAS/RAF/MEK/ERK путь) является путем, который регулирует клеточную пролиферацию, клеточный цикл и миграцию клетки (рис. 1). При развитии рака у человека мутации семейства RAS/RAF наиболее часто являются причиной нарушения регуляции трансдукции сигнала через этот путь. Онкогенная активация ras встречается при 30% опухолей человека [89]. Мутации KRAS обнаружены в 90% случаев рака поджелудочной железы, 40–50% рака толстой кишки и щитовидной железы и в 20% – немелкоклеточного рака легкого [55, 75, 44]. Мутации в BRAF были обнаружены у более чем 60% больных меланомой [90, 21] и от 40 до 60% больных папилярным

раком щитовидной железы [20, 24, 113, 63], 20–33% низкодифференцированным раком яичников [98, 112], 5–8% колоректальным раком [25], у 2–5% – немелкоклеточным раком легкого (88, 16). Хотя мутации МЕК 1/2 обнаруживают редко, постоянно активный МЕК был обнаружен в исследованиях более чем в 30% клеток первичной опухоли [46].

Передача сигнала МЕК. К настоящему времени определены 4 отличных друг от друга пути МАР киназ, в которых представлено 7 МЕК энзимов (рис. 1).

МЕК 1 и 2 являются типичными протеинами подсемейства МЕК [3]. Путь RAS/RAF/MEK/ERK активируется широким спектром ростовых факторов и цитокинов, действующих через рецепторы тирозин-киназ. Ростовые факторы EGF, IGF и TGF сначала связываются, а затем активируют трансмембранные рецепторы, расположенные на поверхности клетки. Активированные рецепторы далее связывают множество белков-передатчиков, которые в свою очередь вовлекают белки обмена нуклиотидов. Белки обмена активируют RAS путем превращения связанных форм из неактивной GDP в активную GTP форму. Активированный RAS запускает RAF киназу в мембране, где ряд фосфорилирующих реакций также приводит ее в активное состояние. Активированный RAF форсфорилирует и активирует МЕК-киназу. МЕК-киназа в свою очередь фосфорилирует и активирует ERK-киназу. Фосфорилированная ERK может перемещаться в ядро, где она фосфорилирует и активирует ряд факторов транскрипции [22, 110, 103]. Это приводит к изменению транскрипции гена и пролиферации и дифференцировке клетки [61, 82, 76, 108]. Семейство протеинкиназ RAF состоит из A-RAF, B-RAF и C-RAF (RAF-1). Для всех этих киназ RAS является общим активатором, МЕК 1/2 – основным эффектором [39]. МЕК 1/2 являются киназами с двойной специфичностью (обладают двойным специфическим действием) и катализируют фосфорилирование тирозина и треонина на ERK1 и ERK2, которые известны как их единственные физиологические субстраты [95]. В противоположность RAF и МЕК 1/2, у которых субстрат узко специфичен, активированные ERK 1/2 катализируют фосфорилирование множества субстратов цитоплазмы и ядра, регулирующих различные функции клеток: митоз, эмбриогенез, клеточную дифференцировку, подвижность, метаболизм и программированную гибель, а также ангиогенез (рис. 2) [54, 4, 23, 66, 80, 91, 97, 25, 83].

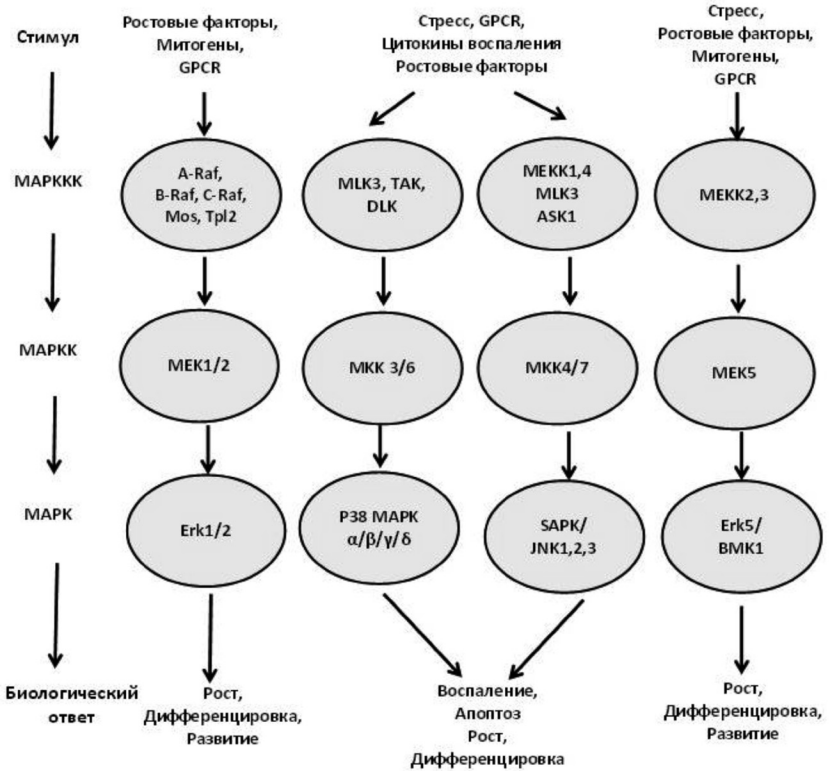


Рис. 1. МАРК каскады у млекопитающих (иллюстрация воспроизведена с сайта Cell Signaling Technology, Inc. (www.cellsignal.com). Примечание. GPCR – рецептор, соединенный с G – протеином

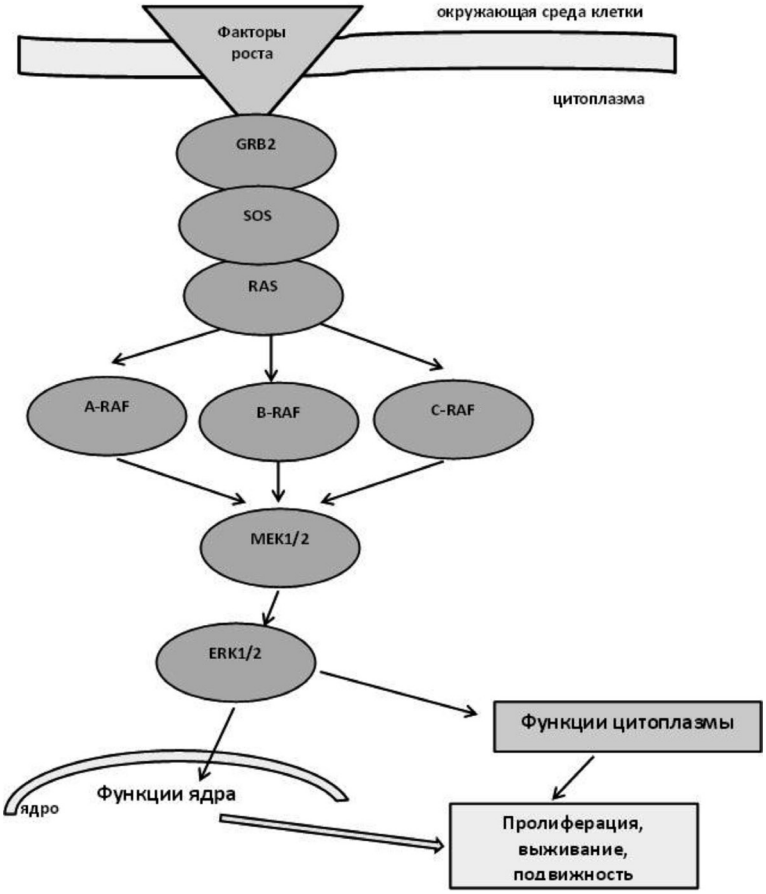


Рис. 2. Сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK.
Примечание. SOS (son of sevenless) – активированный гуанин нуклеотидный фактор обмена, приводящий к активированию RAS; Grb2 – связывающий протеин

МЕК ингибиторы и их механизм действия

Было показано, что аберрантная передача сигнала через RAS/RAF/MEK-путь приводит к трансформации клетки [61]. Например, активация МАРК важна для генной регуляции в фазе G1 клеточного цикла перед репликацией ДНК, а также при сборе веретена во время клеточного деления путем мейоза и митоза. Характерным свойством многих опухолей является нарушенная активация пути МАРК вследствие мутаций белков, вызванных онкогенами EGFR, PI3K, RAS, RAF. Поэтому, ингибирование MEK1/2 является перспективным подходом к блокированию каскада сигналов RAF/RAS. Характеристики структуры MEK1/2 также имеют уникальное преимущество для использования этой молекулы в качестве таргетной. Она имеет карман, смежный с сайтом для связывания Mg АТФ, который сохранился только в МЕК-протеинах. При связывании ингибитором происходит последовательное изменение конформации, приводящее к закрытию нефосфорилированного MEK1/2 и каталитически неактивному состоянию. Механизм неконкурентного связывания АТФ не вызывает ингибирования благодаря уникальному карману АТФ. Это позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, связанных с необратимым ингибированием других протеинкиназ, и не вызывает конкурирование с внутриклеточными концентрациями АТФ, что могло бы создавать ряд проблем. Иными словами, гидрофобный аллостерический карман, смежный с АТФ связывающим сайтом, – уникальное отличие МЕК от других киназ, позволяет селективно ингибировать другой сайт, а не высокоспецифичную АТФ этой зоны [87, 104, 81]. Были разработаны несколько соединений с высокой ингибиторной активностью, исключительно действующих на MEK1/2, которые были исследованы в клинических испытаниях.

Все семь идентифицированных энзимов МЕК-семейства селективно фосфорилируют серин/треонин- и тирозин-окончания их таргетов, вниз по ходу трансдукции сигнала по каскаду МАРК. В общем, белки МЕК имеют схожую структуру, которая включает домен с амино-концом, каталитический домен (домен киназы) и домен с карбокси-концом. Отличительной особенностью каждого из МЕК-белков являются их индивидуальные концевые последовательности. Вместе с тем МЕК1 и МЕК2 крайне важные медиаторы RAS/RAF/МЕК/ERK-пути, имеют относительно близкую структуру и функцию. Последовательность N-конца имеет док-сайт для субстрата ERK, последовательность для экспорта в ядро, уникальную для МЕК1/2, и ингибиторный/аллостеричный сегмент. Домен протеинкиназ высокоспецифичен и содержит главный каталитический сайт и сайт связывания АТФ, который находится возле ингибиторного/аллостерического сегмента в пределах N-конца. С-конец включает в себя домен для универсального дока, связывающий сайт для ближайших компонентов вверх по каскаду – Raf-киназы.

МЕК-ингибиторы представляют собой малые молекулы, которые ингибируют МЕК-форсфорилирование. Для этого МЕК-ингибиторы связываются с ингибиторным/аллостерическим сегментом смежным с АТФ-связывающим сайтом, вмешиваясь неконкурентно в работу с помощью протеинкиназ. Уникальный связывающий сайт МЕК-ингибиторов позволяет благодаря высокой специфичности подойти только к МЕК-протеинам и препятствует перекрестному ингибированию других серин/треониновых протеинкиназ. Все это приводит как к снижению активности МЕК, так и количественному уменьшению активированной ERK в клетке. Используемые в настоящее время в клинических испытаниях ингибиторы МЕК являются препаратами для приема внутрь один или два раза в день. Их метаболизм осуществляется системой цитохромов p450 в печени [81].

Эффективность ингибиторов МЕК

В настоящее время в клинических исследованиях изучают несколько ингибиторов МЕК. Однако эти препараты существенно отличаются по их фармакокинетике и способности устойчиво ингибировать МЕК-зависимую активацию ERK.

Первый ингибитор МЕК CI-1040 был включен в I фазу клинических испытаний в 2000 г., но к настоящему времени только один ингибитор МЕК был одобрен FDA. Это связано с тем, что хотя и имелись некоторые данные об активности препаратов, при большинстве видов опухолей она была незначительной.

Использование МЕК-ингибиторов в качестве монотерапии продемонстрировали свою эффективность при наличии BRAF- и NRAS-мутаций, а при опухолях с KRAS мутациями их эффективность была непостоянной. В настоящее время имеются исследования по синергическому действию комбинаций МЕК-ингибиторов с RAF, PI3K и АКТ-ингибиторами, а также их сочетанию с различными цитостатиками (гемцитабином, таксанами и др.). Доклинические исследования показали противоопухолевую эффективность ингибиторов МЕК при меланоме, раке толстой кишки, раке молочной железы, немелкоклеточном раке легкого, поджелудочной и щитовидной желез.

Токсичность ингибиторов МЕК

После исследования большого количества МЕК-ингибиторов у больных раком появились данные о токсичности, связанные с механизмом их действия. Большинство из них является общими для всех малых молекул ингибиторов киназ – сыпь, усталость и диарея. Сыпь является одним из наиболее частых и дозолимитирующих побочных эффектов этой группы препаратов. В некоторых исследованиях ее частота достигает 80 %. Было установлено, что в основе этой кожной токсичности лежит ингибирование RAF/MEK/ERK в МАРК пути в кератоцитах на уровне EGFR или ниже, на уровне МЕК [49]. Однако нет данных о том, что она коррелирует с эффективностью, как это отмечено с таргетной терапией EGFR блокаторами [68]. Специфичная токсичность для МЕК ингибиторов включает нарушения зрения в виде помутнения и потерю остроты зрения. Есть описание окклюзии вен сетчатки [72], но наиболее часто встречается тяжелая центральная ретинопатия [29]. Эта токсичность носит обратимый характер после снижения дозы или отмены препаратов. Кроме того, отмечались периферический отек, частичный периорбитальный отек, а также высокий уровень креатинфосфокиназы, не связанный с выходом за пределы нормы тропонина при отсутствии рабдомиолиза или за счет другой патологии, а также редкие случаи дисфункции левого желудочка или

влияние на ЦНС, включая галлюцинации и расстройства (предположительно связанные с хорошим проникновением в ЦНС).

Далее в статье представлены сведения, полученные в ходе клинического применения отдельных препаратов-ингибиторов МЕК.

CI 1040 (PD184352) был первым аллостерическим ингибитором МЕК1/2, который использовали в клинических испытаниях. В I фазе клинических исследований наиболее частой токсичностью была сыпь, астения, диарея, тошнота и рвота. Использование пищи с высоким содержанием жира усиливало действие препарата. Биопсии 10 больных, взятые до и после лечения, в дозе, рекомендованой для II фазы, показали ингибирование фосфорилирования ERK в среднем до 75% (46–100%) [71]. Этот препарат был рекомендован для исследований II фазы для лечения больных немелкоклеточным раком легкого, рака молочной железы, толстого кишечника, поджелудочной железы, однако из 67 больных, включенных в исследование, объективного эффекта не отмечено ни у одного [94]. Данные фармакокинетики очень разнились между больными. Исследование этого препарата послужило основой для разработки соединения с улучшенными фармакологическими свойствами (PD-0325901).

PD-0325901(AS703026, MSC1936369B) является неконкурентным АТФ ингибитором МЕК 1/2. Этот препарат был разработан как аналог CI 1040. Он имеет улучшенную биодоступность при приеме внутрь и значительно более высокий потенциал против МЕК1/2. В I фазе клинических исследований была доказана его противоопухолевая активность у больных с меланомой, однако, включение больных в исследование было прекращено в связи с наличием побочного действия в виде окклюзии вен сетчатки [95]. II фаза исследования предварительно леченных больных НМРЛ не достигла своей конечной цели по эффективности [42]. Недавнее исследование PD-0325901 в сочетании с двойным ингибитором PI3K/mTOR PF04691502 выявило токсичность, которая препятствовала назначению препарата в эффективных дозах [15]. В настоящее время продолжают проводить ряд исследований по его применению совместно с ингибиторами PI3K/mTOR [81].

Selumetinib (AZD6244). Селуметиниб – потенциальный, неконкурентный АТФ ингибитор, имеющий высокую специфичность к МЕК 1/2 по сравнению с другими протеинкиназами. Селуметиниб является, пожалуй, самым широко изученным ингибитором МЕК в клинике. В испытаниях I фазы эритематозная макулопапиллярная сыпь была наиболее частой и дозолиметирующей токсичностью и отмечалась в 74% случаев, 3–4 степень при этом была отмечена в 20% случаев. Кроме того, у больных встречались диарея (56%) и инверсия Т-зубца при гипоксии (1 больной). После 2-х циклов лечения у 19 из 57 больных (33%) достигнута стабилизация. Девять больных (16%) имели стабилизацию длительностью 5 мес., а двое до 19 и 22 мес. [1]. В 19 парных пробах биопсии опухолей было отмечено ингибирование форсфорилирования ERK на 79% в среднем. В одном случае с медулярным раком щитовидной железы, а также у одного больного с меланомой радужки и раком почки была достигнута длительная стабилизация заболевания [1]. Соединение было оформлено в капсулу для приема внутрь с улучшенными фармакологическими свойствами. В I фазе испытания отмечался длительный положительный ответ на лечение у больного с меланомой с BRAFV^{600}E-мутацией [6].

Монотерапия селуметинибом оценивалась в нескольких исследованиях II фазы при различных солидных опухолях и гематологических заболеваниях [86, 9, 43, 85, 17]. Лечение селуметинибом 28 больных метастатическим раком желчевыводящих путей сопровождалось объективным ответом у 3-х больных (12%) и стабилизацией у 14 больных, вместе с тем при папиллярном раке щитовидной железы, как и при гепатоцеллюлярной карциноме никакой клинически значимой противоопухолевой активности не было отмечено. В исследовании меланомы с мутацией BRAF V^{600}K у 10 больных не отмечалось никакого противоопухолевого эффекта при наличии высокого уровня фосфорилирования АКТ (фАКТ), наряду с этим у 3-х из 5 больных с низким уровнем фАКТ в меланоме была достигнута регрессия опухоли, что заставляет предположить потенциальную роль активации PI3/АКТ в резистентности ингибиторов МЕК. Незначительный противоопухолевый эффект был отмечен при рецидивах или рефракторном остром миелолейкозе.

Селуметиниб далее также оценивали в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. В исследовании I фазы комбинации селуметиниба с ингибитором АКТ МК-2206 дозолиметирующей токсич-

ностью являлись сыпь, стоматит, отслойка пигментного эпителия сетчатки 2 ст., диарея, повышение липазы 4 степени, двусторонняя катаракта 1 степени, слабость. В этом исследовании с участием 51 больного длительный подтверждаемый частичный ответ был отмечен у 1-го больного НМРЛ с KRAS-мутацией и у 1-й больной раком яичников с KRAS-мутацией, а неподтвержденный длительный частичный эффект наблюдался у 1 больного раком поджелудочной железы [57]. В рандомизированном исследовании II фазы, в котором оценивалась эффективность доцетаксела с солументинибом или с плацебо у предварительно леченных больных НМРЛ с KRAS-мутацией, в группе с селуметинибом достигнута статистически значимая разница в безрецидивной выживаемости – 5,3 мес. против 2,1 мес. при использовании плацебо ($p \leq 0{,}014$). Общая выживаемость статистической разницы в этих группах не достигла, хотя имела тенденцию к улучшению [53]. В исследовании I фазы, оценивающем комбинацию селуметиниба и цетуксимаба при солидных опухолях и колоректальном раке с KRAS-мутациями, наиболее частой токсичностью являлись акнеподобная сыпь, слабость, тошнота/рвота, диарея. Дозолимитирующая токсичность была представлена гипомагнезиемией 4 степени [27]. Из 13 больных, которым проводилось лечение с эскалацией дозы, частичный эффект отмечен у 2-х больных колоректальным раком, у 1-го больного плоскоклеточным раком миндалин, у 1-го – НМРЛ и у 2-х – колоректальным раком. Рандомизированные исследования II фазы, сравнивающих селуметиниб с темозоламидом при лечении меланомы в I линии, с пеметрекседом при НМРЛ после I–II линии терапии, с капецитабином при раке поджелудочной железы после прогрессии на гемцитабине, с капецитабином при колоректальном раке после I–II линии терапии не продемонстрировало преимуществ, хотя в каждом из исследований отмечалась противоопухолевая активность препарата в монотерапии [40, 11, 12, 59]. В настоящее время проводятся исследования I–II фаз сочетания селуметиниба с различной таргетной терапией, например, препаратом саракатинибом (AZD0530) [30] или ХТ с использованием вандетаниба, доцетаксела, гемцитабина, иринотекана, циклоспорином (модулятором Wnt (кальциевого пути)) [102], фенформином [115].

Траметиниб (GSK 1120212, JTP-74057) – это малая молекула, аллостерический неконкурентный АТФ ингибитор МЕК. В доклинических испытаниях, проведенных на линии колоректального рака и на моделях ксенографта, он показал потенциальную активность ингибирования ERK в клетках с мутациями BRAF или KRAS [114].

В I фазе исследования траметиниба участвовало 206 больных [29]. Наиболее часто встречалась сыпь и диарея, а дозолимитирующей токсичностью, кроме последних, была центральная серозная ретинопатия. Эффективный период полураспада траметиниба составляет около 4 дней. Хотя максимально переносимой дозой была доза 63 мг, во II фазе была рекомендована ежедневная доза 2 мг в связи с плохой переносимостью после первого курса лечения. При всех уровнях дозы объективные эффекты отмечались в 10 %, причем наибольшая чувствительность к лечению отмечена при меланоме с BRAF-мутацией [49]. Falchook с соавт. провели анализ подгрупп больных с меланомой с BRAF-мутацией $V^{600}E$ или $V^{600}K$, в котором выявили ответ у 33 % больных, не получавших ингибиторы BRAF. Далее этот результат был подтвержден во II фазе, в которой эффект был получен у 25 % больных, не получавших ингибитор BRAF, тогда как при резистентном к ингибиторам BRAF варианте заболевания отмечена минимальная клиническая активность [58, 36]. В III фазе больных с меланомой с $BRAFV^{600}E/K$, которых ранее не лечили ингибиторами BRAF или МЕК или ипилимумабом, рандомизировали в группы – для лечения траметинибом или химиотерапией дакарбазином или паклитакселом. В этом исследовании, пациенты в рукаве с траметинибом имели медиану выживаемости без прогрессирования – 4,8 мес., что на 1,5 мес. статистически достоверно было больше, чем в группе с ХТ, а общая выживаемость после 6 мес. лечения была 81 % и 67 % соответственно ($HR = 0{,}54$, $p \leq 0{,}01$) [32]. В мае 2013 г. FDA одобрило Mekinist™ (траметиниб диметил сульфоксид, GlaxoSmithKline, LLC) для лечения больных с нерезектабельной или метастатической меланомой при наличии BRAF-мутаций.

Как показывают данные доклинических исследований, эффективность МЕК-ингибиторов может быть повышена ингибиторами RAF [35, 48]. Кроме того, активация пути МАРК была установлена как потенциальный механизм резистентности к ингибиторам RAF при меланоме.

Таким образом, одновременное ингибирование RAF и МЕК становится перспектив-

ным в качестве подхода, преодолевающего резистентность к ингибиторам BRAF. Была проведена I/II фаза исследования для определения безопасности и с целью сравнить дабрафениб (ингибитор BRAF), как монотерапию и в комбинации с траметинибом. Как и предполагалось, в рукаве с комбинацией было значительно меньше случаев плоскоклеточного рака кожи – побочного эффекта, связанного с BRAF-ингибированием, в основе которого лежит парадоксальная активация МАРК пути. Отмечено значительное повышение выживаемости без прогрессирования в рукаве с комбинированной терапией ($p<0,001$), что показывает потенциал применения ингибиторов МАРК в замедлении процесса развития резистентности к BRAF ингибированию [69].

Следует отметить, что количество ответов на траметиниб у больных меланомой с BRAF-мутациями меньше, чем при использовании ингибиторов BRAF (вемурафениб, дабрафениб). Этот факт требует объяснения, так как основным субстратом по пути вниз от BRAF является МЕК.

Изучались комбинации с траметинибом и при других видах рака. В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании, включавшем 160 больных метастатическим раком поджелудочной железы независимо от статуса мутаций KRAS, сочетание траметиниба и гемцитабина не привело к повышению эффективности лечения [51]. Продолжаются другие исследования I/Ib фазы комбинаций траметиниба с различными таргетами и химиопрепаратами (эверолимус, пазопаниб, дабрафениб, эрлотиниб, фторурацил), а также с лучевой терапией, ингибитором АКТ (GSK2141795) и ингибитором PI3K (BKM120) [50, 62, 2, 8].

Кобиметиниб (GDC-0973, XL-518, RG-7421) – это неконкурентный ингибитор МЕК 1/2, показавший свою активность в клеточных линиях с мутациями KRAS и BRAF [111].

Предварительные исследования I фазы показали, что больные хорошо переносили этот препарат. Была получена длительная стабилизация заболевания у больного НМРЛ [34]. Далее это соединение изучалось в исследовании Ib фазы в комбинации с препаратом, направленным на PI3K, для лечения генерализованных солидных опухолей. При этой комбинации наиболее частыми побочными эффектами являлись диарея, усталость, рвота и кожная сыпь. Также были отмечены повышение уровня липазы 3 степени и креатинфосфокиназы, что являлось дозолимитирующей токсичностью. Среди 46 больных частичная регрессия была отмечена у 1-го больного меланомой с BRAF-мутацией, 1 больного раком поджелудочной железы с BRAF-мутацией, и у 1 больного раком эндометрия с KRAS-мутацией [96, 70]. В другом исследовании Ib фазы GDC-0973 было сочетание с вемурафенибом при меланоме с $BRAFV^{600}$ мутацией. Согласно предварительным исследованиям уменьшение размеров опухоли было достигнуто у всех 8 больных, не получавших ранее вемурафиниб. Интересно то, что только у одного из 44 больных был выявлен плоскоклеточный рак кожи [37]. На основании этих результатов была начата III фаза исследований, в которой сравнивают эту комбинацию с вемурафенибом.

Продолжаются исследования сочетания GDC-0973 с другими таргетными препаратами (ингибитором PI3K (GDC-0941) и ингибитором АКТ (GDC-0068).

Пимазертиб (AS703026, MSC 1936369B) – это неконкурентный АТФ ингибитор МЕК1/2. Пимазертиб оценивали с I фазе исследования [26, 47]. Среди наиболее часто встречаемых побочных эффектов отмечена кожная сыпь, диарея, астения, анорексия, тошнота, рвота, периферические отеки, нарушение зрения и анемия. Дозолимитирующей токсичностью была окклюзия вен сетчатки 2 степени тяжести, повышение функциональных проб печени 3 степени тяжести, кожная сыпь, фарингит, акнеподобная сыпь, отслойка сетчатки и отек макулы. У 75 больных отмечено сокращение размеров опухоли, у всех из них были выявлены BRAF- или NRAS-мутации. В исследовании I–II фаз пимазертиб был комбинирован с 5-фторурацилом, лейковарином и иринотеканом (FOLFIRI) в качестве II линии лечения метастатического колоректального рака с KRAS-мутациями. Однако исследование не перешло во II фазу в связи с тем, что эффективные дозы пимазертиба были не достигнуты по причине токсичности [73]. Среди продолжающихся исследований: Ib фаза исследования сочетания пимазертиба и ингибитора PI3K/mTOR (SAR 245409) при солидных опухолях [7], при меланоме с мутациями NRAS, при аденокарциноме поджелудочной железы и у онкогематологических больных.

Рефаметиниб BAY 86-9766 (RDEA 119) представляет собой дериват циклопропан-1-сулфонамида и является неконкурентным АТФ, высокоселективным аллостерическим ингибитором МЕК1/2 [52]. В докли-

нических исследованиях, рефаметиниб был активен по отношению к меланоме, раку толстой кишки, кожи, поджелудочной железы [18]. В I–II фазах наиболее частой токсичностью была сыпь, а клинический эффект был ограничен [38]

Как выявила I фаза испытаний BAY 86-9766 хорошо переносится, наиболее часто отмечалась акнеподобная сыпь и гастроинтенстинальная токсичность. Из 53 больных, у 1 больного раком толстой кишки отмечена частичная регрессия и у 11 больных отмечена длительная стабилизация [109]. Во II фазе BAY 86-9766 сочетали с сорафенибом при лечении больных гепатоцеллюлярным раком в качестве I линии терапии. Из 70 больных у 3-х отмечена частичная регрессия и у 25 длительная стабилизация. Однако у 25 больных отмечена токсичность 4 степени, связанная с приемом препарата, что потребовало коррекции дозы [67]. Продолжается исследование I/II фазы, оценивающее BAY 86-9766 в комбинации с гемцитабином у больных метастатическим раком поджелудочной железы. По предварительным данным, отмечен приемлемый профиль токсичности [105, 93]. Продолжена I фаза исследования, в котором изучается комбинация BAY 86-9766 и ингибитора PI3K BAY 80-6946 [92].

Биниметиниб МЕК 162, ARRV-438162) – неконкурентный АТФ ингибитор МЕК ½. Препарат МЕК 162 был оценен в I фазе исследований на большом количестве больных метастатическим колоректальным раком и генерализованным раком желчного пузыря [10, 31]. Отмечен частичный ответ в одном случае из 26 больных раком желчного пузыря. В группе с колоректальным раком исследование продолжается. II фаза исследований МЕК 162 при метастатической меланоме с NRAS или BRAF-мутациями объективные ответы наблюдались у 20% больных с меланомой с NRAS- мутацией и у 20% больных меланомой с BRAF-мутацией [5, 33]. Ответ на лечение в случае предшествующего лечения ингибораторами BRAF не получен. Основываясь на перспективных результатах лечения больных меланомой с этой мутацией, дополнительно 70 больных меланомой с NRAS мутацией были включены для изучения препарата МЕК 162 в этой популяции. Также запланировано рандомизированное исследование у больных с меланомой и NRAS-мутациями. Продолжаются исследования комбинаций МЕК 162 с различными препаратами, такими как ингибиторы PI3K BYL719 [56], ингибиторы RAF киназ LGX 8189062 и RAF 265 и паклитаксела при меланоме и других солидных опухолях [100].

RO 4987655 (CH 4987655). I фаза клинических исследований препарата RO 4987655 (CH 4987655) была проведена у 49 больных. Установлено, что, несмотря на то, что пациенты были сильно предлеченные, в 21,1% отмечалась клиническая польза, включая 2 частичных регрессии (одну подтвержденную и одну неподтвержденную), при этом токсичность была управляемой (сыпь отмечена у 91,8%, гастроинтестинальные нарушения – у 69,4%). Дозолимитирующей токсичностью являлись нарушения зрения (у 1 больного) и повышение уровня креатинфосфокиназы (у 3-х больных). Исследователи предполагают, что препарат имеет перспективы при лечении больных с опухолями, несущими RAS- и/или RAF-мутации. Из 38 больных меланомой у одного ответ был подтвержден и у одного не был. Продолжаются исследования в расширенных кагортах больных меланомой с $BRAFV^{600}$-мутациями, НМРЛ с KRAS-мутациями, колоректальным раком с мутациями KRAS и/или $BRAFV^{600}$ [65].

RO 5126766 – это первый высокоселективный двойной ингибитор RAF/МЕК [77]. В исследовании I фазы среди 52 больных у 2-х больных меланомой с BRAF-мутацией и у 1-го меланомой с NRAS-мутацией отмечен частичный эффект. Побочные эффекты были управляемы. Наиболее часто отмечались сыпь, диарея, нарушение зрения. Дозолимитирующей токсичностью явились помутнение зрения и повышение уровня креатинфосфокиназы [77, 45].

Другие ингибиторы МЕК

Продолжены исследования I фазы AZD 8330 (ARRV-424704), WX-554, E 6201 и ТАК-733 [31, 74, 101, 19]. В I фазе исследования AZD 8330 у одного больного меланомой отмечен частичный эффект. Наиболее частой токсичностью, связанной с препаратом, были акнеподобный дерматит, слабость, диарея и тошнота. Дозолимитирующей токсичностью были изменение ментального статуса и сыпь [19]. Доклинические испытания выявили эффективность препарата E6201, который позволяет преодолеть приобретенную резистентность к ингибитору BRAF вемурафенибу и аллостерическому МЕК-ингибитору селуметинибу за счет связывания с МЕК1 вдали от точечной мутации C121S. Это приводит к тому, что мутация не оказывает влияние на

ингибиторную активность МАРК пути [84]. Новый аллостерический (несвязывающий селективный) ингибитор МЕК 1/2 ТАК 733 показал противоопухолевые свойства в различных клеточных линиях меланомы (кожной и увеальной) с различными онкогенными мутациями [106]. Полученные данные позволяют продолжить дальнейшие исследования в этом направлении.

Обсуждение и перспективы

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что в онкологии МАРК сигнальный каскад является важным путем, а МЕК, как его центральная киназа, является предметом для изучения в различных клинических исследованиях. Однако, несмотря на то, что при раке аберрации в передаче сигнала в этом каскаде обнаруживают часто и МЕК1/2 в этом пути занимает ключевое положение, а также несмотря на то, что ингибиторы МЕК имеют высокий потенциал и специфичность, их применение не показало высокой терапевтической активности. Большинство исследований представляют данные, в которых эффективность лечения сводится преимущественно к стабилизации заболевания. Этот феномен можно объяснить, если воспользоваться результатами исследования, проведенного на клеточных линиях с получением небольшой активности МЕК-ингибиторов при солидных опухолях, в результате чего был сделан вывод о том, что МЕК ингибиторы имеют цитостатический эффект, а не цитотоксический [60]. Иными словами, хотя была обнаружена таргетная супрессия в ткани опухоли, она не достигала уровня, необходимого для цитотоксического действия на опухоль.

Однако нельзя не учитывать и тот факт, что дозолимитирующие побочные эффекты ингибиторов МЕК являются одной из причин их недостаточного клинического эффекта. Дозирование ингибиторов МЕК очень ограничено токсичностью (диарея, сыпь и др.), которая значительно влияет на качество жизни пациентов. На самом деле Infante с соавт. [49] не определили максимально переносимую дозу траметиниба, поскольку эскалация дозы после первого цикла лечения (28 дней) была лимитирована токсическими эффектами, возникающими при более высоких дозах. Получается, что возможность ингибировать МЕК ограничена. Эта мысль приводит к основному вопросу, общему для всей таргетной терапии в онкологии: насколько и как долго должна быть ингибирована таргетная точка для получения максимального клинического эффекта? Возможно ли получить эффект при коротком воздействии более высоких доз? Очевидно, что необходимо продолжать в клинике исследования по изучению фармакодинамики составляющих этого каскада [78].

Кроме ограничения в дозах, другой причиной низкого ответа на МЕК-таргетные препараты является работа противодействующих сигнальных каскадов в качестве прямого ответа на ингибиторы МЕК [30]. Следует иметь в виду, что к развитию рака приводят нарушения регуляции во множестве сигнальных путей, а ингибирование только одного из них недостаточно для апоптоза и остановки роста опухоли. Исходя из этого, исследования, появившиеся недавно, изучают возможность комбинации МЕК-ингибиторов с другими таргетными препаратами, которые ингибируют дополнительно другие пути, например PI3K/mTOR для усиления их цитотоксического эффекта. Кроме сказанного ранее, наиболее частые звенья МАРК пути с мутациями RAS и RAF, очевидно, имеют другие мишени помимо МЕК, и вероятно альтернативные пути компенсируют эффекты ингибиторов МЕК. И наконец, хотя МАРК путь активируется во многих клетках опухоли, при некоторых неоплазмах его функционирование может и не являться столь необходимым для их роста и выживания. Отсюда вытекает идея необходимости разработки клинических тестов на мутации в МАРК каскаде для изучения возможного эффекта от МЕК 1/2 ингибиторов при лечении больных раком с или без мутаций в МАРК каскаде. Иными словами, необходимы предсказательные биомаркеры для определения опухолей, которые можно ингибировать с помощью МЕК.

Возвращаясь к вопросу о невысокой эффективности при использовании ингибиторов МЕК в клинике, еще одно объяснение этому можно найти, если учесть что МЕК путь активирован исключительно при наличии RAS/RAF-мутаций и их активации. Доклинические исследования определили ауторегуляторную замкнутую цепь (петлю) с отрицательной обратной связью между ERK и RAF, которая передает чувствительность к МЕК-ингибиторам. Активированный ERK приводит к тоническому ингибированию RAF киназ, а далее к активированию RAF, что, в свою очередь, запускает антиапоптический каскад ниже RAF, тем самым нивелируя цитотоксическую активность МЕК-ингибиторов.

Не менее интересно, почему ингибиторы МЕК эффективны при опухолях с BRAF-мутациями? BRAF является треонин/серин-содержащей киназой вниз по ходу от KRAS и вверх по ходу от МЕК. Хотя 3 RAF изоформы имеют аналогичную структуру, они имеют различную способность к фосфорилированию и активации МЕК, с преобладающей активностью киназ, относящейся к BRAF. Это имеет клиническое значение, поскольку было установлено, что опухоли с мутациями BRAF имеют отличительную способность к ответу на применение ингибиторов МЕК [99]. Опухоли с BRAF-V600E мутациями не имеют замкнутой цепи с отрицательной обратной связью, о которой говорилось выше, и являются чувствительными к ингибиторам МЕК [48]. Эти данные предполагают, что комбинация ингибиторов МЕК и RAF обладает синергизмом. Их сочетание с BRAF-ингибиторами может быть перспективным и привести к повышению частоты ответов и увеличению их длительности по сравнению с монотерапией BRAF-ингибиторами. Это предположение было подтверждено и в клинической практике, о чем говорилось ранее в статье.

Возможность получения ответа при совместном ингибировании BRAF и МЕК может быть обусловлена тем, что BRAF-ингибиторы путем промоции парадоксальной активации в нормальных тканях могут уменьшить токсические эффекты МЕК ингибиторов, что является основным моментом, ограничивающим дозы при использовании МЕК-ингибиторов и обеспечить введение эффективных доз для получения клинических ответов [78].

Также из исследований видно, что к ингибиторам МЕК имеется дифференцированная чувствительность. Хотя была показана активность в случае монотерапии меланомы с BRAF-мутацией, эта активность все-таки была несколько ниже таковой по сравнению с селективными BRAF-ингибиторами (вемурафенибом, добрафенибом). Кроме того, эти препараты не активны при опухолях с BRAF-мутациями в случае развития резистентности к ингибиторам BRAF. Но самое главное то, что BRAF-мутированные клетки имеют большую чувствительность к трансдукции сигнала, чем RAS-мутированные клетки [99]. После открытия того, что гены, кодирующие RAS и изоформу RAF – BRAF, являются онкогенными, было предпринято много усилий для доказательства гипотезы, которая предполагала, что раковым клеткам для роста и выживания необходимо наличие онкогена, или состояние так называемой онкогенной зависимости. Данные доклинических исследований показывают, что активность протеинкиназ МЕК является необходимым условием для того, чтобы RAS и BRAF запускали процессы клеточной пролиферации и способствовали выживанию, т.е. обусловливают состояние онкогенной зависимости [99, 28]. Следовательно, ингибирование МЕК может значительно повлиять на эти процессы у пациентов с RAS и BRAF-мутациями через управление каскадом, так как KRAS и BRAF активирующие мутации запускают канцерогенез через ключевую активацию МАРК пути [41].

Не исключено, что применение ингибиторов МЕК при опухолях с NRAS мутациями может также оказаться перспективным. Falchook с соавт. обратили внимание на некоторую активность трамитиниба при RAS-мутированных раках [49, 29]. В ситуациях с RAS-мутированными опухолями именно их комбинации с другими препаратами могли бы усиливать ингибирование каскада [79]. Здесь нельзя не упомянуть еще одну причину, которая делает привлекательным применение МЕК-ингибиторов в клинике. Поскольку RAS и RAF-мутации могут привести к постоянно активному состоянию ERK, ингибирование МЕК приводит теоретически к блокированию части каскада ведущего к ERK [64, 81, 79], но это является предметом дальнейших научных разработок.

В завершение, говоря еще раз о мультимодальном подходе с целью повышения эффективности и преодоления резистентности, следует рассматривать использование МЕК- ингибиторов как в комбинации с таргетами других сигнальных каскадов, например, фосфатидил-инозитол-3 киназы [78], так и комбинации с классическими цитостатиками. Онкологи с интересом ожидают результаты этих исследований, хотя во всех этих случаях, на сегодня их токсичность по-прежнему составляет определенную проблему (например с ингибитором АКТ или PI3K). Вместе с тем сейчас однозначно понятно, что со временем роль ингибиторов МЕК все более возрастает и рано или поздно они могут иметь большое значение в лечении злокачественных опухолей, особенно при использовании комбинированной терапии.

Список литературы/References

1. Adjei A.A., Cohen R.B., Franklin W., et.al. 2008. Phase I pharmacokinetic and pharmodynamic study of the oral, small-

molecule mitogen-activated protein kinase kinase1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced cancers. J Clin Oncol. 26(13), 2139-2146. PMID: 18390968. Epub 2008. Apr 7.

2. Ahmed S.R., Azad N.S., Ball D.W., A, et.al. 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2012. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 30(15S). P. 202 s. AbstractTPS3117.

3. Akinleye A., Furqan M., Mukhi N. et al.2013. MEK and the inhibitors: from bench to bedside. J. Hematol. Oncol.6,27.

4. Alberola- Ila J., Forbush K.A., Seger R., et.al. . 1995. Selective requirement for MAP kinase activation in thymocyte differentiation. Nature. 373(6515), 620-623. PMID: 7854419.

5. Ascierto P.A., Schadendorf D., Berking C. et.al. 2013 MEK 162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val 600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. Lancet Oncol. 14(3), 249–256. PMID: 23414587. Epub 2013. Feb. 13.

6. Banerji U., Camidge D.R., Verheul H.M., et.al. 2010. The fist-in-human study of the hydrogen sulfate (Hyd-sulfate) capsule of the MEK1/2 inhibitor AZD 6244 (ARRY-142886): a phase I open-label multicenter trial in patients with advanced cancer. Clin Cancer Res. 16(5), 1613–1623. PMID: 20179232. Epub 2010. Feb. 23.

7. Bardelli A. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2014. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S). P. 173 s. Abstract 2626.

8. Becerra C., Infante J.R., Gardo L.E. et.al. 49th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2013. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 30(15S). P. 178 s. Abstract 3023.

9. Bekaii-Saab T., Phelps M.A., Li X. et al. 2011 Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. J Clin Oncol., 29(17, 2357–2363. PMID: 21519026. Epub 2001 Apr. 25.

10. Bendell J.C., Jones S.F., Barrett E. et.al.2011.A phase I dose-esculation study of MEK inhitor MEK 162 (ARRY-438162) in patients with advanced solid tumors. Mol Cancer Ther. 10 (11 supplement 1), B243.

11. Bennouna J., Lang I., Valladares-Ayerbes M. et.al. 2011.A Phase II, open-label, randomized study to assess the efficacy and safety of the MEK 1/2 inhibitor AZD 6244 (ARRY-142886) versus capecitabine monotherapy in patients with colorectal cancer who have failed one or two prior chemotherapeutic regimens. Invest New Drugs.; 29(5),1021-1028. PMID: 20127139. Epub 2010. Feb. 2.

12. Bodoky G., Timcheva C., Spigel D.R. et.al. 2012. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 (ARRY-14286)) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy. Invest New Drugs. 30(3), 1216-1223. PMID: 21594619. Epub 2011 May 19.

13. Borad M.J., Akelere C.E., Ramamathan R.K. et.al. 2010. Phase I dose- escalation study of E6201, a MEK-1 inhibitor in advanced solid tumors. J Clin Oncol, 28(15s) Abstract 2505.

14. BRAF and MEK inhibitors approved for melanoma. Cancer Discov.3, OF6.

15. Britten C.W.Z., Tabernero J., Alsina Maqueda M. et.al. 2012. Multi-arm Phase 1 Dose Escalation Study of Safety, Pharmacokinetics, and Pharmocodynamics of the Dual P13K/mTOR Inhibitors PF-04691502 (oral) and PF-05212384 (IV) in Combination with the MEK Inhibitor PD-0325901 or Irinotecan in Patients with Advanced Cancer. Eur J Cancer., 48, 109.

16. Brustugun O.T., Khattak A.M., Tromborg A.K. et al. 2014. BRAF–mutations in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 84(1), 36–38.

17. Catalanotti F., Solit D.B., Pulitzer M.P., et al. 2013 Phase II trial of MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in patients with BRAFV600E/K- mutated melanoma. Clin Cancer Res.. PMID: 23444215. Epub 2013 Feb 26.

18. Chang Q., Chapman M.S., Miner J.N., et al. 2010. Antitumor activity of a potent MEK inhibitor RDEA 119/BAY 869766 combined with rapamycin in human orthotopic primary pancreatic cancer xenografts. BMC Cancer.10, 515.

19. Cohen R.B., Aamdal S., Nyakas M. et.al. 2013.A phase I dose-finding, safety and tolerability study of AZD 8330 in patients with advanced malignancies. Eur J Cancer. PMID: 23433846. Epub 2013 Feb 20.

20. Cohen Y., Xing M., Mambo E., et al. 2003. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. J. Natl. Cancer Inst. 95(8), 625–627.

21. Colombino M., Capone M., Lissa A. et al.2012. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. J.Clin. Oncol.30(20), 2522–2529.

22. Cowley S., Paterson H., Kemp P., et al., Activation of MAP kinase kinase is necessary and sufficient for PC12 differentiation and for transformation of NIH 3T3 cells. 1994. Cell. 77(6), 841–852. PMID: 7911739.

23. D'Angelo G., Struman I., Martial G., et.al.1995. Activation of mitogen-activated protein kinases by vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in capillary endothelial cells is inhibited by the antiangiogenic factor 16-kDa N-terminal fragment of prolactin. Proc Natl Acad Sci USA. 92(14), 6374–6378. PMID: 7541539.

24. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. 2002 Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 417, 949–954.

25. De Vita T., Lawrence S., Rosenberg S.A., 2011. Primer of Molecular Biology of Cancer. Lippincott Williams& Wilkins.

26. Delord J., Houede N., Awada A.et.al. First-in-human phase a safety pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) analysis of the oral MEK-inhibitor AS 703026 (two regimens (R)) in patients (pts) with advanced solid tumors. J.Clin Oncol. 2010; 28(15s) Abstract 2504.

27. Deming D.A., Schelman W.R., Lubner S.J., et.al. 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2012. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S), 198 s. Abstract 3103.

28. Drosten M., Dhawahir A., Sum E.Y., et al.2010 Genetic analysis of Ras signaling pathways in cell proliferation, migration and survival .EMBO J. 29, 1091–1104.

29. Falchook G.S., Lewis K.D., Infante J.R. et al. 2012. Activity of the oral MEK inhibitor tramrtinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol. 13(8), 782-789. PMID: 22805292. Epub 2012 Jul 16.

30. Ferguson J., Arozarena I., Ehrhardt M.et al. 2013. Combination of MEK and SRC inhibition suppresses melanoma cell growth and invasion. Oncogene. 32(1), 86–96.

31. Finn R.S., Javle M.M., Tan B.R. et.al.2012. A phase I study of MEK inhibitor MEK 162 (ARRY-438162) in patients with biliary tract cancer. J.Clin. Oncol. 30(4s) Abstract 220.

32. Flaherty J.R., Robert C., Hersey P. et.al. 2012. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med; 367(2), 107–114. PMID: 22663011. Epub 2012 Jun 4.

33. Flaherty K. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2014. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S). P. 596 s. Abstract TPS9102.

34. Fremin C., Meloche S. 2010. From basic research to clinical development of MEK1/2 inhibitors for cancer therapy. J Hematol Oncol. 3,8. PMID: 20149254.

35. Friday B.B., Yu C., Dy G.K. et.al. 2008. BRAF V600E disrupts AZD6244-induced abrogation of negative feedback pathways between extracellular signal-regulated kinase and Raf proteins. Cancer Res. 68(15), 6145-6153. PMID: 128676837.

36. Gogas H. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2014. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S). P. 586 s. Abstract 9061.

37. Gonzalez R., Daud A., Pavlick A. et.al. Phase Ib study of vemurafenib in combination with the mek inhibitor, gdc-0973, in patients (pts) with unresectable or metastatic brafv600 mutated melanoma (brim7). Presented at: ESMO2012-Melanoma and other skin tumors.

38. Gore L., Lewis K., Von Hoff D.D. et al.47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2011. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 29(15S). P. 195 s. Abstract 3007.

39. Hagemann C. and Rapp U.R. 1999. Isotype-specific functions of Raf kinases. Exp.Cell Res. 253 (1), 34–46. PMID: 10579909.

40. Hainsworth J.D., Cebotaru C.L., Kanarev V. et.al. 2010.A phase II, open-label, randomized study to assess the efficacy and safety of AZD6244 (ARRY-142886) versus pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer who have failed one or two prior chemotherapeutic regimens. J Thorac Oncol., 5(10,1630–1636). PMID : 20802351.

41. Hatzivassiliou G., Haling J.R., Chen H., et al.2013. Mechanism of MEK inhibition determines efficacy in mutant KRAS-versus BRAF-driven cancers. Nature. 501, 232–236.

42. Haura E.B., Ricart A.D., Larson T.G. et.al. 2010. A phase II study of PD-0325901, an oral MEK inhibitor, in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 16(8), 2450–2457. PMID: 20332327. Epub2010 Mar 23.

43. Hayes D.N., Lucas A.S., Tanvetyanon T., et.al. 2012. Phase II efficacy and pharmacogenomic study of Selumetinib (AZD 6244; ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements. Clin Cancer Res. 18(7), 2056-2065. PMID: 22241789. Epub 2012 Jan 12.

44. Herreros-Villanueva M., Chen C.C. Yuan S.S.et al .2014.KRAS mutations: analytical considerations.Clin. Chim. Acta.431, 211–220.

45. Honda K., Yamamoto N., Nokihara H., et al. 2013. Phase I and pharmacokinetic/ pharmacodynamics study of RO5126766, a first-in-class dual Raf/MEK inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors. Cancer Chemother. Pharmacol. 72(3), 577–584.

46. Hoshino R., Chatani Y., Yamori T., et al. 1999. Constitutive activation of the 41-/43-kDa mitogen-activated protein kinase signaling pathway in human tumors. Oncogene. 18(3), 813–822. PMID: 9989833.

47. Houede N., Faivre S.J., Awada A. et al. 2011. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. 2011. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 29(15S). P. 198 s. Abstract 3019.

48. Hu-Lieskovan S. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2014. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S).P.145s.Abstract 2512.

49. Infante J.R., Fecher L.A., Falchook G.S. 2012. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol.13(8), 773–781.

50. Infante J.R., Patnaik A., Jonea S.F.P. et.al. 2011. A phase IB study of the MEK inhibitor GSK 1120212 combined with everolimus in patients with solid tumors: Interim results. MolCancer Ther. 10(11s), Abstract B128.

51. Infante J.R., Somer B.G., Park J.O. et.al.2013. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tramrtinib, a MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol. 31(4s). Abstract 291.

52. Iverson C., Larson G., Lai C., et al. 2009. RDEA119/ BAY 869766: a potent, selective, allosteric inhibitor of MEK1/2 for the treatment of cancer. Cancer Res. 69, 6839–6847.

53. Janne P.A., Shaw A.T., Pereira J.R. et al.2013. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer; a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 14, 38–47.

54. Johnson G.L., Vaillancourt R.R. 1994. Sequential protein kinase reactions controlling cell growth and differentiation. Curr Opin Cell Biol.: 6(2), 230–238. PMID: 8024815.

55. Jose D.G. and De Kretser T. 1984.Oncogenes of Human tumour cells. A review of advances in virology and molecular biology of cancer. Australas Radiol. 28(1), 43–50. PMID: 6089728.

56. Juric D. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2014. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S). P. 584 s. Abstract 9051.

57. Khurum Hayat L.Y., Mezynski J., Patnaik A., et.al. 2012.A phase I dose escalation study of oral MK-2206 (allosteric Akt inhibitor) with oral selumetinib (AZD6244; ARRY-142866) (MEK1/2 inhibitor) in patients with advanced or metastatic solid tumors. J Clin Oncol.; 30 (15s): e13599.

58. Kim K.B., Kefford R., Pavlick A.C. et.al.2013. Phase II Study of the MEK 1/MEK2 inhibitor Trametinib in Patients with metastatic BRAF-Mutant Cutaneous Melanoma Previously Treated with or without a BRAF inhibitor. J Clin Oncol.31(4), 482-489.PMID: 23248257. Epub 2012 Dec17.

59. Kirkwood J.M., Bastholt L., Robert C. et.al. 2012. A phase II, open-label, randomized trial of the MEK1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolamide in patients with advanced melanoma. Clin Cancer Res.18(2): 555–567. PMID: 22048237. Epub 2011 Nov 2.

60. Kohno M., Tanimura S., Ozaki K.,et al.2011. Targeting the extracellular signal-regulated kinase pathway in cancer therapy. Biol.Pharm.Bull.34, 1781–1784.

61. Kolch W., Heidecker G., Lloyd P., et al. 1991Raf-1 protein kinase is required for growth of induced NIH/ 3T3 cells. Nature. 349 (6308), 426–428. PMID: 1992343.

62. Kurzokh R., Patnaik A., Rosenstein L. et.al. 2011. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2011. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 29(15S). P. 215 s. Abstract 3085.

63. Lee J.H., Lee E.S., Kim Y.S. 2007. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of thyroid:meta-analysis. Cancer.110(1), 38–46.

64. Lee L., Niu H., Rueger R., et al.2009.The safety, tolerability, pharmacokinetics< and pharmacodynamics of single oral doses of CH 4987655 in healthy volunteers:target suppression using a biomarker. Clin.Cancer Res.15(23), 7368–7374.

65. Leijen S., Middleton M.R., Tresca P.,et al.2012. Phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the MEK inhibitor RO4987655 (CH4987655) in patients with advanced solid tumors. Clin. Cancer Res. 18(17), 4794–4805.

66. Lewis T.S., Shapiro P.S., and Ahn N.G. 1998. Signal transduction through MAP kinase cascades. Adv Cancer Res.74, 49–139. PMID: 9561267.

67. Lim H.Y., Yen C.J, Tak W.Y. et.al. 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2012. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 30(15S). P. 264 s. Abstract 4103.

68. Liu S., Kurzrock R. 2014. Toxicity of targeted therapy:Implications for response and impact of genetic polymorphisms. Cancer Treatment Reviews, 40(7), 883–89.

69. Long G.V. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. 2014. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S). P. 574 s. Abstract 9011.

70. LoRusso P., Shapiro G., Pandaya S.S. et.al. 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. 2012. Chicago, USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 29(15S). P. 158 s. Abstract 2566.

71. LoRusso P.M., Adjeji A.A., Varterasian M., et.al. 2005. Phase I and pharmacodynamic study of the oral MEK inhibitor CI-1040 in patients with advanced malignancies. J Clin Oncol. 23(23), 5281–5293. PMID: 16009947. Epub 2005 Jul 11.

72. LoRusso P.M., Krishnamurthi S.S., Rinehart J.J. et al. 2010. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamics study of the oral MAPK/ ERK kinase inhibitor PD-0325901 in patients with advanced cancers. Clin Cancer Res. 16(6), 1924–1937. PMID: 20215549. Epub 2010 Mar 9.

73. Macarulla T., Cervantes A., Rosello S., et.al. 2012. Phase I/II study of folfiri plus the MEK ½ inhibitor pimasrtib (msc1936369b) as second-line treatment for KRAS mutated metastaic colorectal cancer. Ann Oncol.23 (suppl 4): iv19-iv 30.

74. Mala C., Neville N.G, Haindl E. et.al.2010. A phase I, first-in0human single ascending dose study of the MEK inhibitor WX-554 given to healthy male subjects. J Clin Oncol. 28(15 s) Abstract 13666.

75. Malumbres M., Barcacid M. 2003. RAS oncogens: the first 30 years. Nat.Rev.Cancer.3, 459–465.

76. Marshall C.J. 1996.Cell signaling. Raf gets it together. Nature. 383(6596), 127-128. PMID 8774875.

77. Martinez-Garcia M., Banerji U., ALbanell J. et.al.2012. First-in-human phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO 5126766. A first-in-class dual MEK/RAF inhibitor in patients with solid tumors. Clin Cancer Res. 18(17), 4806-4819. PMID: 22761467. Epub 2012 Jul 3.

78. McArthur G.A. 2012. The coming age of MEK. Lancet Oncology.13(8), 744–745.

79. Meier F.E. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2014. Chicago, USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S). P. 587 s. Abstract 9062.

80. Meloche S. and Pouyssegur J. 2007.The ERK ½ mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1- to S-phase transition. Oncogene. 26(22), 3227–3239. PMID: 17496918.

81. Miller C.R., Oliver K.E., Farley J.H. 2014.MEK 1/2 inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies. Gynecologic Oncology.133(1), 128–137.

82. Moodie S.A.,Willumsen B.M., Weber M.J., et.al. 1993. Complexes of Ras. GTP with Raf-1 and mitogen-activated

protein kinase kinase. Science.; 260 (5114), 1658–1661. PMID: 8503013.

83. Na J., Furue M.K.,Andrews P.W. 2010. Inhibition of ERK1/2 prevents neural and mesendodermal differentiation and promotes human embryonic stem cell self-renewal. Stem Cell Res. 5(2), 157–169. PMID: 20675210. Epub 2010 Aug 3.

84. Narita Y., Okamoto K., Kawada M.I.,et al. 2014. Novel ATP-competitive MEK inhibitor E6201 is effective against vemurafenib-resistant melanoma harboring the MEK 1-C121S mutation in a preclinical model. Mol. Cancer Ther.13(4), 823–832.

85. Nitin Jain Curren E., Iyengar N.M. et al. 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2012. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S). P. 436 s. Abstract 6582.

86. O'Neil B.N., Goff L.W., Kauh J.S., et.al. 2011. Phase II study of the mitogen-activated protein kinase1/2 inhibitor selumetinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol. 29(17), 2350-2356. PMID: 21519015. Epub 2011 Apr 25.

87. Ohren J.F., Chen H., Pavlovsky A., et al. 2004. Structures of human MAP kinase kinase 1 (MEK1) and MEK2 describe novel noncompetitive kinase inhibition. Nat Struct Mol. Biol. 11(12),1192-1197. PMID: 15543157. Epub 2004 Nov 14.

88. Paik P.K. Arcila M.E., Fara M. et al. 2011.Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. J.Clin. Oncol. 29(15), 2046–2051.

89. Pecorino L.2012. Molecular Biology of Cancer. Mechanisms, Targets, and Therapeutics. Oxford. Oxford University Press.

90. Pollock P.M., Harper U.L., Hansen K.S. et al. 2003.High frequency of BRAF mutations in nevi. Nat.Genet. 33(1), 19–20.

91. Raman M., Chen W., Cobb M.H. 2007.Differential regulation and properties of MAPKs. Oncogene. 26(22), 3100-3112. PMID: 17496909.

92. Ramanathan R.K. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2014. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S). P. 164 s. Abstract 2588.

93. Riess H. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2014. Chicago, USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S). P. 287 s. Abstract 4129.

94. Rinehart J., Adjei A.A., Lorusso P.M. et.al. 2004. Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, CI-1040 in patients with advanced non-small-cell lung, breast, colon and pancreatic cancer. J Clin Oncol. 22(22), 4456–4462. PMID: 15483017. Epub 2004 Oct 13.

95. Roskoski R Jr. 2012. ERK ½ MAP kinases: structure, function and regulation. Pharmacol. Res.; 66(2),105–143. PMID: 22569528. Epub 2012 Apr 27.

96. Shapiro G., LoRusso P., Kwak E.L. et.al. 2011. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. 2011. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 29(15S). P. 195 s. Abstract 3005.

97. Shaul Y.D. and Seger R. 2007. The MEK/ERK cascade: from signaling specificity to diverse functions. Biochim Biophys Acta. 1773(8), 1213-1226. PMID: 17112607. Epub 2006 Oct 19.

98. Singer G., Oldt R., Cohen Y., et al.2003. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. J.Natl.Cancer Inst. 95, 484–486.

99. Solit d.B., Garraway L.A., Pratilas C.A.,et al.2006. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. Nature. 439, 358–362.

100. Sosman J.A. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2014. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S). P. 573 s. Abstract 9009.

101. Sosman J.A., Adjeji A.A., LoRusso P. et.al. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2011. Chicago,USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 29(15S). P. 18 s. AbstractTPS145.

102. Spreafico A., Tentler J.J., Pitts T.M. 2013. Rational combination of MEK inhibitor, selumetinib, and the Wnt/calcium pathway modulator, cyclosporine A, in preclinical models of colorectal cancer. Clin.Cancer Res. 19(15), 4149–4162.

103. Stefanofsky V.Y., Pelletier G., Hannan R., et. al. 2001. An immediate response of ribosomal transcription to- growth factor stimulation in mammals is mediated by ERK phosphorylation of UBF. Mol Cell. 8(5), 1063–1073. PMID: 11741541.

104. Trujillo J.I. 2011. MEK inhibitors: a patent review2008-2010. Expert Opin Ther Pat. 21(7),1045-1069. PMID : 15543157. Epub 2011 May 9.

105. Van Laethem J.L., Heinemann V., Martens U.M. et.al. 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.2012. Chicago, USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 30(15S). P. 250 s. Abstract 4050.

106. Von Euw E., Atefi M., Attar N., et al.2012. Antitumor effect of the investigational selective MEK inhibitor TAK733 against cutaneous and uveal melanoma cell lines. Mol.Cancer. 11, 22.

107. Wan P.T., Garnett M.J., Roe S.M. et al.2004. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell. 116, 855–867.

108. Wasylyk B., Hagman J., and Gutierrez-Hartmann A. Ets transcription factors, nuclear effectors of the Ras-MAP-kinase signaling pathway. 1998.Trends Biochem Sci. 23(6), 213–216. PMID: 9644975.

109. Weekes C.D., Von Hoff D.D., Adjeji A.A. et.al. 2013. Multicenter Phase 1 trial of the Mitogen- Activated Protein Kinase1/2 inhibitor BAY 8609766 in patients with Advanced Cancer. Clin Cancer Res.19(5), 1232-1243. PMID: 23434733. Epub 2013 Feb 22.

110. Weinstein-Oppenheimer C.R., Blalock W.L., Steelman L.S., et. al. 2000.The Raf signal transduction cascade as a target for chemotherapeutic intervention in growth factor-responsive tumors. Pharmacol Ther.88(3), 229–279. PMID: 11337027.

111. Wong H., Vernillet L., Peterson A., et al. 2012. Briging the gap between preclinical and clinical studies using pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: an analysis of GDC-0973, a MEK inhibitor. Clin.Cancer Res.18, 3090–3099.

112. Wong K.K., Tsang Y.T., Deavers M.T. et al.2010. BRAF mutation is rare in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinomas. Am.J.Pathol.177, 1611–1617.

113. Xu X., Quiros R.M., Gattuso P., et al. 2003. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid cell lines. Cancer Res. 63(15), 4561–4567. PMID: 12907632.

114. Yamaguchi T., Kakefuda R., Tajima N., et al. 2011. Antitumor activities of JTP-74057(GSK1120212), a novel MEK1/2 inhibitor, on colorectal cancer cell lines in vitro and in vivo. Int. J.Oncol. 39, 23–31.

115. Zhang J. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. 2014. Chicago, USA. Suppl. J. Clin. Oncology. 32(15S). P. 164 s. Abstract 2589.

УДК 614

ПРОЕКТИРОВАНИЕ АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И РЕЙТИНГА МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА: ТЕХНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ

Вялков А.И., Глухова Е.А., Орлова Н.А.

ФГБОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, e-mail: vyalkov-pr@yandex.ru

В работе обоснованы задачи разработки аналитической системы результативности научной деятельности и рейтинга государственного медицинского вуза на принципах системного подхода и совокупности технических решений, относящихся к программному комплексу, для оптимизации управления эффективностью научной деятельности.

Ключевые слова: научная медицинская организация, программный комплекс, информационно-коммуникационные технологии, технические решения

OBJECTIVES DEVELOPMENT OF ANALYTICAL PERFORMANCE APPRAISAL SYSTEM AND RATING SCIENTIFIC ACTIVITY OF SCIENTIFIC MEDICAL ORGANIZATION: TECHNICAL SOLUTIONS

Vyalkov A.I., Glukhova E.A., Orlova N.A.

First Moscow State Medical University I.M. Sechenov, Moscow, e-mail: vyalkov-pr@yandex.ru

We justify the task of developing analytical system performance scientific innovation and the rating of the state of the medical school on the principles of a systematic approach and a set of technical solutions related to the software package to optimize the performance management of scientific activities.

Keywords: scientific medical organization, program complex, information and communication technologies, technical solutions

В последнее время интерес к разработке методологии оценки результативности научной деятельности увеличивается во всем мире. Примером тому может служить выполненный в 2013 году организацией RAND Europe проект для ассоциации американских медицинских колледжей [17].

Разработки подобных методологий ведутся в ряде российских ВУЗов (ВШЭ, МГУ), организациях, осуществляющих мониторинг программы «5–100» [10, 14].

В настоящее время можно констатировать необходимость создания развитой системы для оценки результативности научной деятельности и рейтинга на уровне медицинского вуза (далее организация).

Объективными предпосылками выполнения проектирования системы являются [1, 2, 5, 7, 8, 12]:

- конкуренция за государственное финансирование (число исследований растет, доступные бюджеты уменьшаются);
- конкуренция за ключевые позиции в университетах также растет;
- необходимость контроля затрат на исследования и рентабельности инвестиций;
- необходимость доказательства качества исследований в вузе (для привлечения новых студентов, новых научных сотрудников, инвестиций).

Как результат – организация нуждаются в объективных данных для оценки медицинской науки, для принятия решений о дальнейшем развитии [3, 4, 6,].

Проект направлен на технические решения по созданию системы оценки результативности научной деятельности и рейтинга организации на полном массиве публикаций объекта исследования (автор, структурное подразделение, научная организация, научный журнал) в индексах научного цитирования РИНЦ и SCOPUS.

Рабочая гипотеза исследования: формализация измерений по набору показателей публикационной активности организации и авторов, использование стандартных операций и процедур нормирования, ранжирования и их алгоритмизация повысят объективность и адекватность оценки, устойчивость к изменениям данных.

Цель исследования – обоснование подходов к проектированию аналитической системы оценки результативности научных исследований и рейтинга организации на принципах стандартизации технологий и иных технологических решений, систематизированных для обработки с помощью программы ЭВМ.

Задачи исследования:

1. Формирование базы данных организации по совокупности систематизированных данных научных публикаций в РИНЦ и SCOPUS и ее государственная регистрация.

2. Научное обоснование и разработка полезной модели оценки научной деятельности и рейтинга организации и авторов по совокупности существенных признаков, влияющих на результат, и относящейся к программному устройству.

3. Разработка программы ЭВМ для получения результата и построения аудиовизульных отображений.

Методы, которые будут использоваться для решения задач проектирования: системный подход и системный анализ, организационное моделирование, тестирование [13, 16].

Основные результаты реализации проекта направлены на:

– формирование и стабилизацию базы данных организации по полному массиву публикаций;

– построение модели и разработку автоматизированной системы рейтинговой оценки результативности научно-инновационной деятельности;

– разработку программы развития научного потенциала организации (положение об аттестации НПР, положение о материальном стимулировании, формирование дорожной карты);

– формирование системы индикаторов публикационной активности для аттестации научно-педагогических работников;

– создание перечня рекомендуемых авторитетных журналов для научных публикаций и их ранжирование.

Значимость ожидаемых результатов реализации проекта для организации заключается:

– в объективизации оценки научно-инновационной деятельности по совокупности индикаторов, влияющих на конечный результат;

– в создании системы инновационного менеджмента и программы развития организации.

К приоритетам научных исследований и разработок следует отнести [9, 11, 15]:

– разработку метрик индекса цитирования и позиционирования автора и организации по показателям продуктивности, наблюдаемым и ожидаемым показателям воздействия;

– разработку методики расчета интегрального показателя (рейтинга) научного журнала в рейтинге РИНЦ, гармонизированного с показателями международных индексов цитирования SCOPUS;

– разработку системы рейтинга авторов и организации по набору нормированных и средних значений параметров оценки;

– разработку технологии организации электронного репозитария публикаций для оптимизации управления организацией.

Подходы, которые будут использоваться для реализации технологических решений:

На I этапе:

– научная постановка задачи, которая содержит формулировку проблемы, цели и рабочую гипотезу исследований;

– изучение лучших российских и международных практик по созданию систем для оценки результативности научной деятельности организаций;

– формирование набора библиометрических показателей, которые будут включены в алгоритмы обработки данных. Предполагается использование как существующих показателей в наукометрических системах РИНЦ и SCOPUS, так и разработка на их основе интегральных мультикритериальных индикаторов;

– для публикаций сотрудников университета из журналов, индексируемых в базе данных SCOPUS, предлагается учитывать квартиль журнала в его предметной рубрике, показатели SJR и SNIP2;

– для публикаций из журналов, индексируемых в РИНЦ, предлагается учитывать вхождение журнала в «ядро РИНЦ» (тысяча лучших российских журналов; данный список в данный момент находится в разработке), значение интегрального показателя Science Index для научного журнала и другие;

– для данных из обеих систем предполагается проведение нормирования по цитированию (среднему и/или медианному) в рамках предметной области;

– для дополнительного ранжирования журналов возможно проведение экспертного опроса. На основе ее результатов предлагается также сформировать «стоп-лист» журналов, публикации в которых не будут учитываться при расчете результативности научной деятельности. Создание такого списка журналов будет иметь ряд позитивных последствий для университета: концентрация усилий сотрудников на публикациях в более сильных журналах, повышение имиджа университета.

На II этапе:

– формирование и стабилизация базы данных в РИНЦ по публикациям авторов,

структурных подразделений, научной организации, публикаций в научных журналах;

– разработка полезной модели и алгоритма рейтинга организации по темпоральным индикаторам оценки, проверка по критериям «надежность», «валидность», «адекватность»;

На III этапе:

– разработка программы ЭВМ для обработки полного массива публикаций, относящихся к динамическим объектам (автор, научная группа, научная организация, научные журналы).

Новизна проекта заключается:

● в соответствии полезной модели условию патентноспособности «новизна» по условиям промышленной применимости и новизни совокупности существенных признаков, влияющих на конечный результат (отсутствие сведений об идентичном техническом решении);

● в использовании методологии темпорального анализа индикаторов для произвольного массива научных публикаций во взаимосвязи с описанием динамических объектов (автор, группа, организация, научные журналы);

● в разработке адекватной измерительной шкалы (шкала наименований, порядков, интервалов, отношений и их модификации), при этом при построении агрегативных показателей следует учитывать информационные различия в шкалах базовых показателей.

В рамках данного проекта планируется создание соответствующей мировым стандартам аналитической системы оценки результативности научной деятельности в научной медицинской организации с перспективой внедрения в других научных медицинских организациях страны (впервые в России).

Заключение

1. Научно обоснованы задачи развития проекта «Разработка аналитической системы оценки результативности научной деятельности и рейтинга медицинского вуза» на принципах единой технологии стандартизации, нормирования и ранжирования показателей в рамках предметной области для повышения объективности и адекватности оценки, устойчивости к изменениям данных.

2. Показано, что наиболее перспективным направлением в решении комплекса задач проекта является разработка модели, формирование набора библиометрических показателей, их алгоритмизация, разработка на их основе интегральных мультикритериальных индикаторов, применяемых для анализа публикаций автора, публикаций научной организации, публикаций в научном журнале.

3. Разработаны требования к выбору показателей оценки результативности научной деятельности: измеримые и достоверные данные, достижимые и предсказуемые результаты, с акцентом на действенность, продуктивность и эффективность.

4. Разработка аналитической системы на основе стандартизованных методов позволит провести сравнительный анализ результативности научной деятельности между подразделениями, научными группами, дисциплинами как внутри медицинского вуза, так и между медицинскими вузами в контексте стратегических решений развития и распределения ресурсов.

Список литературы

1. Бедный Б.И., Сорокин Ю.М. О показателях научного цитирования и их применении // Высшее образование в России. – 2012. – № 3. – С. 17–28.

2. Вялков А.И., Глухова Е.А. Проектирование системы менеджмента качества научной медицинской деятельности: единая технология улучшения процессов. Здравоохранение Российской Федерации. – 2012. – № 3. – С. 3–6.

3. Вялков А.И., Глухова Е.А. Стандартизованная аналитическая технология оценки результативности и потенциала научно-инновационной деятельности на уровне организации. Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2013. – № 1–2. – С. 3–8.

4. Вялков А.И., Глухова Е.А. Оценка качества научно-исследовательской деятельности медицинской организации с помощью наукометрических показателей. Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. – № 3. – С. 3–5.

5. Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Николенко В.Н., Логинов Б.Р. Стратегия развития инновационной системы «Электронные информационные ресурсы» для медицинского образования и вузовской науки // Медицинское образование и вузовская наука. – 2013. – № 1. – С. 20–26.

6. Горохов В.Г. Проблема измерения продуктивности отдельных ученых и целых институтов // Управление большими системами. – 2013. – № 44 – С. 190–209.

7. Иванченко Д.А. Оптимизация построения информационной системы управления вузом: концептуальные подходы // Университетское управление: практика и анализ. – 2011. – № 2. – С. 40–48.

8. Ищук Т.Л. Дорожные карты российских вузов как инструмент повышения их конкурентоспособности. Проблемы учета и финансов. – 2013. – № 3 (11). – С. 53–55.

9. Мартынчик С.А., Глухова Е.А., Галустова Л.Р. Требования к построению системы для оценки результативности и потенциала научной деятельности на уровне организации. Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – Т. 32, № 4 (32). – С. 10.

10. Москалева О.В. Использование наукометрических показателей для оценки научной деятельности. Науковедческие исследования. – 2013. – № 2013. – С. 85–109.

11. Николенко В.Н., Вялков А.И., Мартынчик С.А., Глухова Е.А., Фомичева О.А. Индексы научного позиционирования для оценки публикационной активности и рейтинга медицинского вуза. Методические рекомендации. Москва, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2013. – 30 с.

12. Николенко В.Н., Вялков А.И., Мартынчик С.А., Глухова Е.А. Подходы к оценке эффективности и способы стимулирования публикационной активности в крупном медицинском вузе // Высшее образование в России. – 2014. – № 10. – С. 18–25.

13. Перегудов Ф.И., Тарасенко Ф.П. Введение в системный анализ. – М., 1989. – 367 с.

14. Писляков В.В. Методы оценки научного знания по показателям цитирования // Социологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 128–140.

15. Штовба С.Д., Штовба Е.В. Обзор наукометрических показателей для оценки публикационной деятельности ученого // Управление большими системами. – 2013. – № 44. – С. 262–278.

16. Яблонский А.И. Модели и методы исследования науки. – М., 2001. – 400 с.

17. Measuring research. A guide to research evaluation frameworks and tools (http://www.rand.org/pubs/monographs/MG1217.html).

References

1. Bednyj B.I., Sorokin Ju.M. O pokazateljah nauchnogo citirovanija i ih primenenii // Vysshee obrazovanie v Rossii. 2012. no. 3. pp. 17–28.

2. Vjalkov A.I., Gluhova E.A. Proektirovanie sistemy menedzhmenta kachestva nauchnoj medicinskoj dejatel'nosti: edinaja tehnologija uluchshenija processov. Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. 2012. no. 3. pp. 3–6.

3. Vjalkov A.I., Gluhova E.A. Standartizovannaja analiticheskaja tehnologija ocenki rezul'tativnosti i potenciala nauchno-innovacionnoj dejatel'nosti na urovne organizacii. Problemy standartizacii v zdravoohranenii. 2013. no. 1–2. pp. 3–8.

4. Vjalkov A.I., Gluhova E.A. Ocenka kachestva nauchno-issledovatel'skoj dejatel'nosti medicinskoj organizacii s pomoshh'ju naukometricheskih pokazatelej. Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. 2013. no. 3. pp. 3–5.

5. Glybochko P.V., Svistunov A.A., Nikolenko V.N., Loginov B.R. Strategija razvitija innovacionnoj sistemy «Jelektronnye informacionnye resursy» dlja medicinskogo obrazovanija i vuzovskoj nauki // Medicinskoe obrazovanie i vuzovskaja nauka. 2013. no. 1. pp. 20–26.

6. Gorohov V.G. Problema izmerenija produktivnosti otdel'nyh uchenyh i celyh institutov // Upravlenie bol'shimi sistemami. 2013. no. 44 pp. 190–209.

7. Ivanchenko D.A. Optimizacija postroenija informacionnoj sistemy upravlenija vuzom: konceptual'nye podhody // Universitetskoe upravlenie: praktika i analiz. 2011. no. 2. pp. 40–48.

8. Ischuk T.L. Dorozhnye karty rossijskih vuzov kak instrument povyshenija ih konkurentosposobnosti. Problemy ucheta i finansov. 2013. no. 3 (11). pp. 53–55.

9. Martynchik S.A., Gluhova E.A., Galustova L.R. Trebovanija k postroeniju sistemy dlja ocenki rezul'tativnosti i potenciala nauchnoj dejatel'nosti na urovne organizacii. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2013. T. 32. no. 4 (32). p. 10.

10. Moskaleva O.V. Ispol'zovanie naukometricheskih pokazatelej dlja ocenki nauchnoj dejatel'nosti. Naukovedcheskie issledovanija. 2013. no. 2013. pp. 85–109.

11. Nikolenko V.N., Vjalkov A.I., Martynchik S.A., Gluhova E.A., Fomicheva O.A. Indeksy nauchnogo pozicionirovanija dlja ocenki publikacionnoj aktivnosti i rejtinga medicinskogo vuza. Metodicheskie rekomendacii. Moskva, Pervyj MGMU im. I.M. Sechenova, 2013. 30 p.

12. Nikolenko V.N., Vjalkov A.I., Martynchik S.A., Gluhova E.A. Podhody k ocenke jeffektivnosti i sposoby stimulirovanija publikacionnoj aktivnosti v krupnom medicinskom vuze // Vysshee obrazovanie v Rossii. 2014. no. 10. pp. 18–25.

13. Peregudov F.I., Tarasenko F.P. Vvedenie v sistemnyj analiz. M., 1989. 367 p.

14. Pisljakov V.V. Metody ocenki nauchnogo znanija po pokazateljam citirovanija // Sociologicheskij zhurnal. 2007. no. 1. pp. 128–140.

15. Shtovba S.D., Shtovba E.V. Obzor naukometricheskih pokazatelej dlja ocenki publikacionnoj dejatel'nosti uchenogo // Upravlenie bol'shimi sistemami. 2013. no. 44. pp. 262–278.

16. Jablonskij A.I. Modeli i metody issledovanija nauki. M., 2001. 400 p.

17. Measuring research. A guide to research evaluation frameworks and tools (http://www.rand.org/pubs/monographs/MG1217.html).

УДК 616.33-006.6-085.277.3/.849.1:616-036.8

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ХАРАКТЕР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА

[1]Гусарева М.А., [1]Геворкян Ю.А., [1]Малейко М.Л., [2]Жужеленко И.А., [1]Ильченко С.А.

[1]ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: ilchenkosergei@mail.ru;

[2]ГБУ РО «Онкодиспансер», Ростов-на-Дону

Больным раком желудка T3-4N0-2M0 стадий адъювантно проводили ДГТ в режиме ускоренного фракционирования с расщеплением курса до 40 изоГр. До начала I и II этапа ДГТ эндолимфатически вводилось 5 мг метотрексата и 1 раз в 4 дня внутрибрюшинно 50 мг/м2 оксалиплатина в озонированном растворе глюкозы. Больным контроля адъювантно проводилась химиотерапия по схеме FOLFOX. В основной группе суммарно введено 10 мг метотрексата и 300 мг/м2 оксалиплатина, в контрольной – 340 мг/м2 оксалиплатина, 4000 мг/м2 5-фторурацила и лейковорина 1600 мг/м2. Сочетанное использование эндолимфатически введенного метотрексата и внутрибрюшинного введения препаратов платины на озонированной глюкозе позволяет увеличить выживаемость больных на 30%, снизить в 2 раза число локо-регионарного рецидивирования и 1,7 раза отдаленного метастазирования.

Ключевые слова: местно-распространенный рак желудка, адъювантная химиолучевая терапия, озонотерапия, эндолимфатическое введение

THE REMOTE RESULTS AND NATURE OF PROGRESSING OF TUMORAL PROCESS AFTER ADJYUVANTNY HIMIOLUCHEVY THERAPY OF A CANCER OF A STOMACH

[1]Gusareva M.A., [1]Gevorkyan Y.A., [1]Maleyko M.L., [2]Zhuzhelenko I.A., [1]Ilchenko S.A.

[1]Federal State Budgetary Institution Rostov Research Oncological Institute of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: ilchenkosergei@mail.ru;

[2]State Budgetary Institution RO Onkodispanser, Rostov-on-Don

Gastric cancer patients T3-4N0-2M0 stages adjuvant conducted DHT mode accelerated fractionation with a splitting rate. Before the start of stage I and II introduced DHT endolymphatically 5 mg methotrexate and 1 every 4 days intraperitoneally 50 mg/m2 oxaliplatin ozonized glucose solution. Patients received chemotherapy adjuvant control scheme FOLFOX. In the study group a total of 10 mg of methotrexate administered 300 mg/m2 oxaliplatin and in control – 340 mg/m2 oxaliplatin , 4000 mg /m 2 of 5-fluorouracil and leucovorin in 1600 mg/m2. Combined use of methotrexate endolymphatically and intraperitoneal administration of platinum on ozonated glucose can increase survival by 30%, reduce 2 times the number of loco – regional recurrence and distant metastasis by 1,7 times.

Keywords: locally-spread cancer of a stomach, adjyuvantny himioluchevy therapy, ozonoterapiya, endolimfatichesky introduction

Хирургический метод лечения является основным методом лечения рака желудка (РЖ). Однако радикальность большинства стандартных операций носит условный характер в силу первичной распространенности процесса, в среднем у 75% больных. Отдаленная выживаемость при только хирургическом методе лечения составляет около 20–30% [1].

Дополнительное использование различных вариантов полихимиотерапии, при выраженной токсичности, улучшает результаты лечения только на 10% [4, 10]. Внутрибрюшинное введение химиопрепаратов (ВБХ) после условно радикальной операции позволяет увеличить 3-летнюю выживаемость до 36% [8].

Проведение дистанционной гамма-терапии (ДГТ) способствует улучшению 3х-летних результатов лечения РЖ в среднем до 50%. Однако авторы отмечают значительный процент лучевых реакций и осложнений, с сохранением частоты и характера генерализации процесса.

Поэтому целесообразна разработка менее токсичных и более эффективных режимов облучения с применением модификаторов, усиливающих повреждающее действие лучевого воздействия на опухоль [2, 5].

Одним из перспективных и широко внедряемых в практическое здравоохранение методов является озонотерапия, обладающая радиомодифицирующим воздействием, а в высоких концентрациях при парентеральном введении и противоопухолевым эффектом [6,7].

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных раком желудка за счет проведения

разработанного адъювантного варианта химиолучевого лечения с использованием радиомодификаторов (препараты платины, озонотерапия).

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 60 больных местно-распространенным РЖ $T_{3-4}N_{1-2}M_0$ стадий после выполнения радикальных вмешательств. Основным объемом операции было выполнение гастрэктомии с расширенной лимфодиссекцией D2 – по 53,3 % в каждой группе. В остальных случаях были выполнены комбинированные операции различного объема.

По способу адъювантной терапии больные распределены на 2 сопоставимые по основным клиническим параметрам группы: 30 пациентов в основной и 30 в контрольной. Средний возраст составил 64,2 ± 5,5 лет. В основной группе соотношение мужчин и женщин составило 1,1:1, а в контрольной 2:1, что соответствует данным литературы [1; 5]. Наибольшее количество больных было с IIIA-B ($T_{2-4}N_{1-2}M_0$) стадией процесса – в основной группе 20 из 30 (66,9 %) больных, в контрольной – 22 из 30 (73,3 %). IV ($T_4N_{1-2}M_0$) стадия выявлена соответственно – у 7 из 30 (23,3 %) и 5 из 30 (16,7 %). С II стадией в каждой группе находилось по 3 из 30 (10 %) пациентов, которым в связи с неблагоприятными гистологическими формами была выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией D2.

В результате патоморфологического исследования после операции аденокарцинома различной степени дифференцировки установлена у 22 из 30 (73,3 %) больных в основной группе и у 20 из 30 (66,7 %) больных в контрольной. Из них низко- и недифференцированная аденокарцинома встречалась у 12 из 30 (40 %) и у 6 из 30 (20 %) больных в основной и контрольной группах соответственно. Перстневидноклеточный рак установлен у 8 из 30 (26,7 %) и у 10 из 19 (33,3 %) больных соответственно по группам.

В основной группе I этап адъювантного химиолучевого лечения (АХЛЛ) начинался через 2–3 недели после операции. В I день в лимфатические сосуды нижних конечностей по стандартной методике вводилось 5 мг метотрексата. С 4-го дня после топометрической подготовки (система «NUCLETRON») проводилась ДГТ на ложе удаленного желудка и пути регионарного метастазирования. Использовались трехпольное статическое облучение с тангенциальных прямоугольных полей и режим ускоренного фракционирования разовой очаговой дозой (РОД) по 1,2 Гр, подводимой дважды в день с интервалом между сеансами 5 часов. В 4, 8 и 12-й дни I этапа ДГТ через интраоперационно установленные микроирригаторы выполнялось внутрибрюшинное введение 50 мг/м^2 оксалиплатина, разведенного на 250,0 мл 5 % раствора глюкозы «ex temporae», озонированной в течение 20 минут на аппарате УФООК «Надежда-О» по стандартной методике. После достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 22 изоГр проводился запланированный 2-недельный перерыв в лечении.

II этап лечения также начинался с эндолимфатического введения 5 мг метотрексата, а ДГТ проводилась РОД по 1 Гр дважды в день с интервалом между сеансами 5 часов. На фоне облучения 1 раз в 4 дня через микроирригаторы выполнялось внутрибрюшинное введение 50 мг/м^2 оксалиплатина на 250,0 мл – 5 % раствора озонированной глюкозы. Итого за полный курс лечения в основной группе СОД составила 40 изоГр, эндолимфатически введено 10 мг метотрексата и внутрибрюшинно введено 300 мг/м^2 оксалиплатина.

В контроле больные через 3 недели после оперативного вмешательства получали от 4 до 6 курсов системной химиотерапии по схеме FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м^2 2-часовая в/в инфузия в 1 день, 5 – фторурацил 400 мг/м^2 в/в струйно, затем 600 мг/м^2 в/в 22-часовая инфузия в 1, 2 дни, лейковорин 200 мг/м^2 2-часовая в/в инфузия в 1, 2 дни, с интервалом между курсами 2 недели. В последующем все больные основной группы так же получили 4–6 курсов химиотерапии по аналогичной схеме.

Результаты исследования и их обсуждение

При расчетах продолжительности жизни больных и показателей выживаемости за точку отсчета принимали дату операции. Все больные были на диспансерном наблюдении и осматривались через каждые 3 месяца в течение первого года, затем каждые 6 месяцев. При анализе результатов лечения учитывались окончательные исходы – жив, умер, жив с рецидивами и/или метастазами. Больных, умерших от неуточненных причин, по правилам онкологической статистики считали умершими от рака, исключая пациентов, умерших в результате несчастного случая или других причин в лечебном учреждении.

Ближайшие результаты в основной и в контрольной группах прослежены до 2 лет. Однолетняя общая выживаемость в основной группе составила 96,4 %, что на 30 % выше, чем результаты в контрольной группе – 65 % (рис. 1). Данный факт отмечен и при анализе 2-летней выживаемости. Таким образом, в основной группе общая выживаемость была на уровне 60,0 %, а в контрольной группе 45,3 % ($p = 0,013$). Медиана общей выживаемости в основной группе не достигнута. Медиана выживаемости в контрольной группе составила 18 мес.

Снижение общего числа прогрессирования опухолевого процесса и количества летальных исходов у больных основной группы нашли свое отражение в улучшении показателей бессобытийной выживаемости – на 13,8 %, по сравнению с ситуацией в контрольной группе (рис. 2). Таким образом, 2-х летняя бессобытийная выживаемость была на уровне 52,1 % в основной и 38,3 % в контрольной группах соответственно ($p < 0,05$). Медиана бессобытийного периода в основной группе не достигнута. Медиана бессобытийного периода в контрольной группе составила 15 месяцев ($p = 0,0238$).

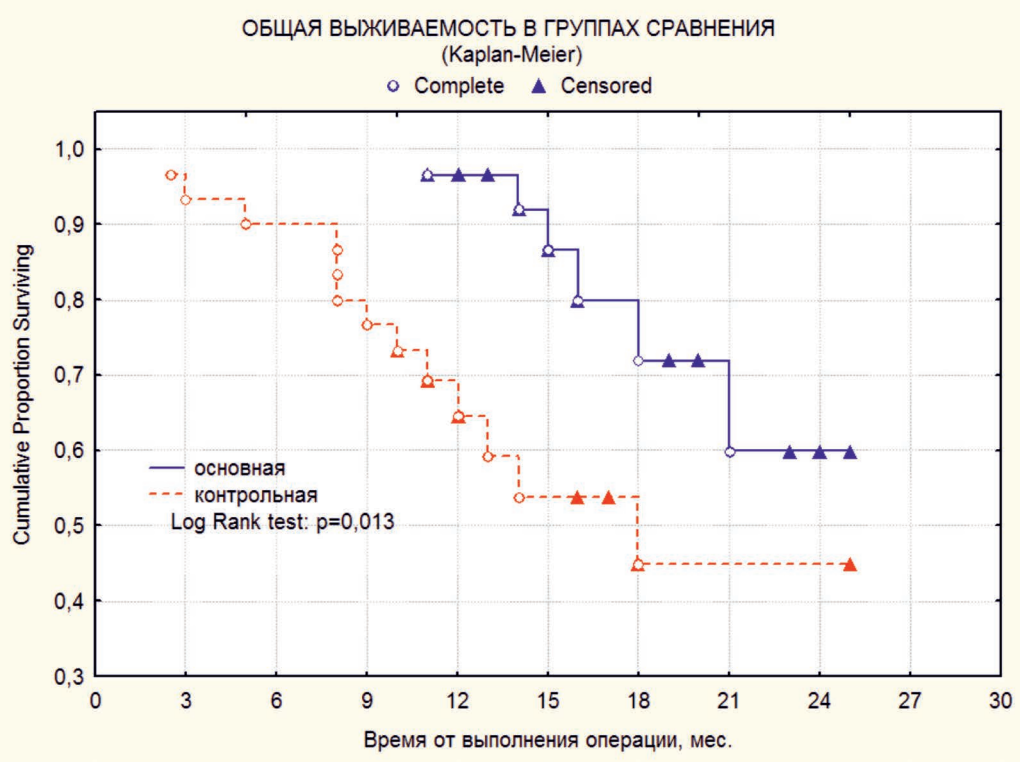


Рис. 1. Показатели общей выживаемости больных двух сравниваемых групп: основной (n = 30) и контрольной (n = 30)

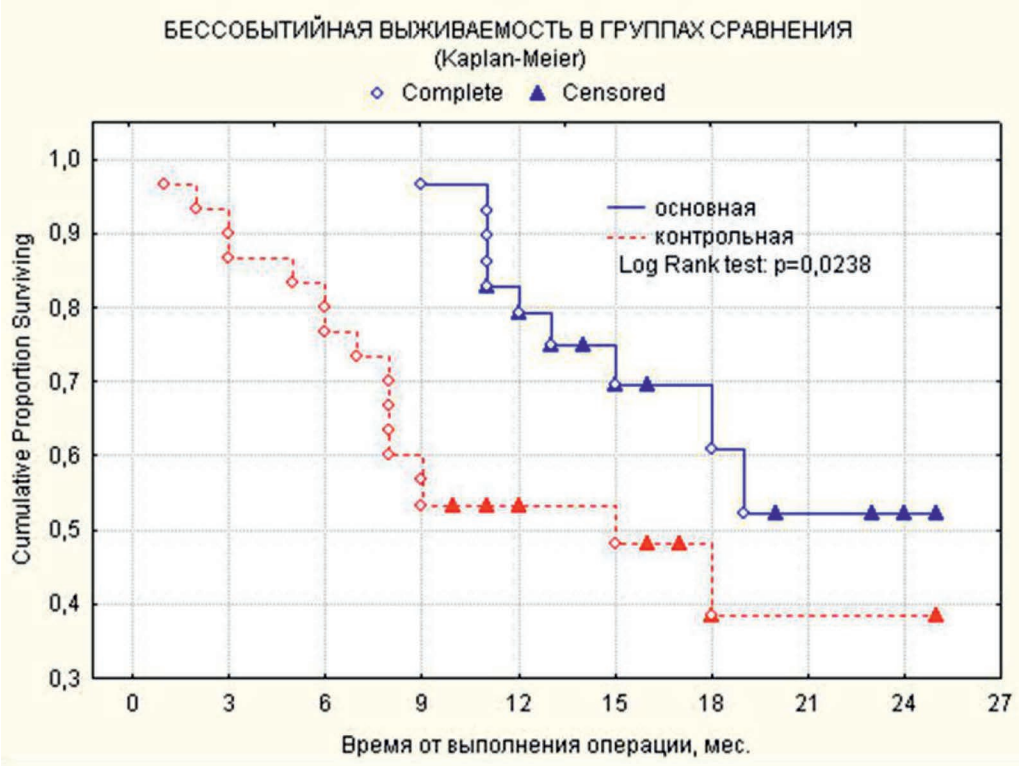


Рис. 2. Показатели бессобытийной выживаемости больных двух сравниваемых групп: основной (n = 30) и контрольной (n = 30)

Таблица 1

Частота возникновения рецидивов и метастазов рака желудка, абс.ч. (%)

Метод лечения	Локо-регионарные рецидивы	Отдаленные метастазы	Локо-регионарные рецидивы + отдаленные метастазы	Всего (рецидивов и метастазов)
Основная группа	1 (3,3%)	6 (20%)	2 (6,7%)	9 (30%)*
Контрольная группа	2(6,7%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)	16 (53,3%)*

Примечание. * – достоверно при $p < 0,05$ между данными сравниваемых групп.

Таблица 2

Сроки появления локо-регионарных рецидивов и метастазов в сравниваемых группах

Метод лечения	Всего больных	Сроки выявления (мес.)							
		рецидивов				метастазов			
		0–6	7–12	13–18	19–24	0–6	7–12	13–18	19–24
Основная группа	9	–	1	2*	–	–	2	3 (2*)	1
Контрольная группа	16	1(1*)	3(2*)	2(1*)	–	2(1*)	4(2*)	3(1*)	1

Примечание. * – Сочетание у одного больного метастазов и локо-регионарного рецидива.

Проанализирован характер и частота прогрессирования опухолевого процесса у исследуемых пациентов (табл. 1).

Выявлено, что отдаленное метастазирование в сочетании с локо-регионарным рецидивом в основной группе наблюдалось в 1,8 раза реже, чем в контрольной (30% и 53,3% соответственно). Причем в контрольной группе в 2 раза чаще наблюдались локо-регионарные рецидивы и в 1,7 раз отдаленные метастазы. Отмечено, что отдаленное метастазирование у больных контрольной группы характеризовалось мультифокальностью поражения (печень, легкие, отдаленные л/узлы, канцероматоз).

Можно предположить, что статистически значимое различие в группах по поражению печени связано с проведением внутрибрюшинной химиотерапии в основной группе. Так как при интраперитонеальной химиотерапии диффузия цитостатика происходит через брюшину, при этом 80% препарата поступает через систему воротной вены, создавая высокую концентрацию химиопрепарата в печени (9).

Нами проанализированы сроки выявления прогрессирования процесса в исследуемых группах (табл. 2). Основная часть рецидивов и метастазов в обеих группах зарегистрирована в течение от 1 года до 1,5 лет после операции. В контрольной группе появление отдаленных метастазов начиналось в интервале от 6–7 месяцев. При применении адъювантной химиолучевой терапии на озонированных средах у больных раком желудка имел место сдвиг сроков появления метастазов к 12–15 месяцам.

Появление рецидивов у больных контрольной группы имело аналогичную тенденцию.

Заключение

Таким образом, применение адъювантной химиолучевой терапии на озонированных средах улучшает отдаленные результаты лечения больных раком желудка – увеличивает продолжительность жизни, длительность безрецидивного периода и сроки появления отдаленных метастазов.

Список литературы

1. Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Скоропад В.Ю. и др. Отдаленные результаты клинического исследования эффективности пред- и интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении рака желудка // Вопросы онкологии. – 2006. – № 5 – С. 515–520.

2. Важенин А.В. Лучевая терапия в комбинированном и паллиативном лечении рака желудка. – Челябинск, 2000. – 115 с.

3. Ганцев Ш.Х., Кулакеев О.К., Арыбжанов Д.Т., Юнусметов И.Р. Регионарная химиотерапия метастазов рака желудка в печень// Анналы хирургической патологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 22.

4. Захаров И.Ф., Васильков М.Ю., Калашников А.Р. и др. Отдаленные результаты комбинированного лечения рака желудка: мат. XII Российского онкологического конгресса (Москва, 18–20 ноября 2008г.). – М., 2008 – С. 185.

5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Франциянц Е.М. и др. Непосредственные результаты химиотерапии с озонированными средами в комплексном лечении больных резектабельным раком желудка // Известия высших учебных заведений.

Северо–Кавказский регион. Естественные науки. – 2011. – Спецвыпуск. – С. 45–48.

6. Сельчук В.Ю., Никулин М.П. Рак желудка // Русский медицинский журнал – 2003. – Т. 2, № 26. – С. 1441–1448.

7. Титова В.А., Шипилова А.Н., Крейнина Ю.М. и др. Системная и локальная озонотерапия в профилактике осложнений, вызванных многокомпонентным лечением злокачественных опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность – 2007. – Т. 52, № 4. – С. 47–52.

8. Чиссов В.И., Давыдов М.Д. Онкология: национальное руководство – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2008. – С. 677.

9. Yoo C.H., Noh S.H., Shin D.W. et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) for advanced gastric cancer / 3rd International gastric cancer congress, April 27–30, 1999, Seoul, Korea, P. 103.

10. Ajani J., Baker J., Pisters P. et al. CPT – 11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma – results of a phase II study // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – P. 641–646.

References

1. Berdov B.A., Mardynskij Ju.S., Skoropad V.Ju. i dr. Otdalennye rezul'taty klinicheskogo issledovanija jeffektivnosti pred– i intraoperacionnoj luchevoj terapii v kombinirovannom lechenii raka zheludka // Voprosy onkologii. 2006 no. 5. pp. 515–520.

2. Vazhenin A.V. Luchevaja terapija v kombinirovannom i palliativnom lechenii raka zheludka. Cheljabinsk, 2000. 115 p.

3. Gancev Sh.H., Kulakeev O.K., Arybzhanov D.T., Junusmetov I.R. Regionarnaja himioterapija metastazov raka zheludka v pechen'// Annaly hirurgicheskoj patologii. 2008. T. 13, no. 3. p. 22.

4. Zaharov I.F., Vasil'kov M.Ju., Kalashnikov A.R. i dr. Otdalennye rezul'taty kombinirovannogo lechenija raka zheludka: mat. XII Rossijskogo onkologicheskogo kongressa (Moskva, 18–20 nojabrja 2008g.). M., 2008. p. 185.

5. Kit O.I., Gevorkjan Ju.A., Francijanc E.M. i dr. Neposredstvennye rezul'taty himioterapii s ozonirovannymi sredami v kompleksnom lechenii bol'nyh rezektabel'nym rakom zheludka // Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Severo–Kavkazskij region. Estestvennye nauki. 2011. Specvypusk. pp. 45–48.

6. Sel'chuk V.Ju., Nikulin M.P. Rak zheludka // Russkij medicinskij zhurnal 2003. T. 2, no. 26. pp. 1441–1448.

7. Titova V.A., Shipilova A.N., Krejnina Ju.M. i dr. Sistemnaja i lokal'naja ozonoterapija v profilaktike oslozhnenij, vyzvannyh mnogokomponentnym lecheniem zlokachestvennyh opuholej // Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost' 2007. T. 52, no. 4. pp. 47–52.

8. Chissov V.I., Davydov M.D. Onkologija: nacional'noe rukovodstvo M.: GEOTAR Media, 2008. p. 677.

9. Yoo C.H., Noh S.H., Shin D.W. et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) for advanced gastric cancer / 3rd International gastric cancer congress, April 27–30, 1999, Seoul, Korea, p. 103.

10. Ajani J., Baker J., Pisters P. et al. CPT 11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma results of a phase II study // Cancer. 2002. Vol. 94. pp. 641–646.

УДК 577.218

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ КОПИЙНОСТЬ АПОПТОЗ-РЕГУЛИРУЮЩИХ ГЕНОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ МАЛИГНИЗАЦИИ ТКАНЕЙ ЖЕЛУДКА

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

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: ilchenkosergei@mail.ru

Процесс онкотрансформации клеток тесно связан с изменениями в апоптозных сигнальных путях, поэтому исследование изменений относительной копийности генетических локусов, ответственных за апоптоз, при малигнизации тканей желудка является важным для обнаружения инициаторных точек генетических изменений и разработки высокоспецифичных онкомаркеров. Определение относительной копийности 8 генетических локусов (BAX, CASP3, CASP8, BCL2, CASP8/FADD, P53, CASP9, MDM2) в тканях пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рак желудка проводили методом Real-Time qPCR (RT-qPCR). Установлено достоверное снижение копийности генов BAX, CASP3, CASP8, CASP9, P53 и увеличение копийности BCL2 в опухолевых тканях пациентов с раком желудка, причем характер данных изменений специфичен для каждого гистологического типа рака.

Ключевые слова: относительная копийность генов, рак желудка, Real-Time qPCR

COPY NUMBER VARIATIONS OF APOPTOSIS-REGULATING GENE AS INDICATOR OF STOMACH TISSUE MALIGNANCY

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

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

Process oncotransformation cells closely associated with changes in apoptotic signaling pathways, so the study of changes of relative copy number of genetic loci responsible for apoptosis, with malignancy stomach tissue is important for the detection of initiating points of genetic changes and the development of highly specific tumor markers. Definition of the relative copy number of 8 genetic loci (BAX, CASP3, CASP8, BCL2, CASP8 / FADD, P53, CASP9, MDM2) in the tissues of patients with histologically confirmed diagnosis of gastric cancer was carried out by Real-Time qPCR (RT-qPCR). Established a significant decrease copy number of genes BAX, CASP3, CASP8, CASP9, P53 and increase copy number of BCL2 in tumor tissues of patients with gastric cancer, and the nature of these changes are specific to each histological type of cancer.

Keywords: relative copy number of genes, gastric cancer, Real-Time qPCR

В настоящее время в мире рак желудка является четвертой по частоте заболеваемости у мужского населения и пятой – среди женского, и второе место в структуре общей летальности от злокачественных новообразований. Среди 45 стран мира Россия занимает 1-е место по уровню смертности от данного заболевания [5].

Трансформация нормальных клеток в раковые связана с накоплением изменений в геноме под действием наследуемых и приобретенных мутаций [10]. Трансформированные клетки получают возможность выживать в организме за счет изменений в апоптозных сигнальных путях, что обеспечивает приобретение неограниченного потенциала к пролиферации и способности к инвазии и метастазированию. Молекулярные изменения, ответственные за приобретение вышеуказанных свойств, могут использоваться в качестве онкомаркеров [1].

Процесс апоптоза можно разделить на три фазы: сигнальную, эффекторную и деградационную. Несмотря на разнообразие инициирующих факторов, выделяются два основных пути передачи сигнала апоптоза: рецептор-зависимый и митохондриальный. Рецептор-зависимый сигнальный путь реализуется через взаимодействие рецептора Fas с адаптером FADD, который взаимодействует с прокаспазой 8. Митохондриальный сигнальный путь реализуется в результате выхода апоптогенных белков из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму клетки вследствие повышения проницаемости наружной мембраны митохондрий, существенную роль в этом играет апоптотический белок Bax. В течение эффекторной фазы происходит активация каспазного каскада. Инициаторные каспазы (– 2, – 8, – 9, – 10, – 12) активируют эффекторные (– 3, – 6, – 7) каспазы, которые в свою очередь непосредственно участвуют в трансформации клетки. В итоге морфологические и биохимические изменения приводят к гибели клетки [3, 4]. Важную роль

играет белок p53, который принимает участие в запуске апоптоза путём стимуляции рецепторов смерти, путём взаимодействия с промотором апоптоза – Bax, путём активации p53-зависимого модулятора PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis), который блокирует действие Bcl-2 [9].

Изменение относительного числа копий гена является одним из основных механизмов контроля раковой клеткой ключевых для выживания и малигнизации экспрессии генов. Копийность генов или вариация числа копий генов (copy number variation, CNV) – вид генетического полиморфизма, результатом которого может явиться снижение или повышение относительного числа копий определенного гена, и, следовательно, пониженная или повышенная экспрессия продукта гена – белка или не кодирующей РНК [8].

Изучена амплификация гена *MDM2* при раке желудка, и показано, что увеличение копийности этого гена коррелирует с увеличенной экспрессией белка MDM2 и понижением экспрессии белка P53. Ген *MDM2* считается негативным регулятором функции белка P53. MDM2/P53 путь является важной составной частью канцерогенеза. Только около 20 % случаев рака желудка не связаны с изменением копийности генов *MDM2* и *P53* [7].

Идентификация генов, которые как сверхэкспрессируется и амплифицируются, так и снижают экспрессию и делетируются очень важна, потому что эти гены могут представлять инициаторную точку генетических изменений.

Цель исследования

Изучить механизмы малигнизации тканей желудка на примере изменения относительной копийности генетических локусов, ответственных за апоптоз.

Материалы и методы исследования

Изучены образцы тканей (опухолевые и условно здоровые), которые были получены в процессе хирургического вмешательства в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте с 2013 по 2014 гг., у 29 пациентов с различным гистологическим типом рака желудка: аденокарцинома G1-G2 (15 пациентов), G3 (5 пациентов), перстневидноклеточный рак (5 пациентов) и смешанного типа (аденокарцинома G3-перстневидноклеточный рак) (4 пациента). Все пациенты, вошедшие в данное исследование, имели ECOG статус от 0 до 2. Для верификации образцов тканей проводилось стандартное патолого-морфологическое исследование с окрашиванием фиксированных срезов гематоксилин-эозином. Биоптаты тканей классифицировали на две группы: опухолевые (малигнизированные) и контрольные (не малигнизированные) образцы.

В дальнейшем геномную ДНК экстрагировали из свежезамороженных биоптатов с использованием лизирующего SDS-содержащего буфера в присутствии протеиназы-К и последующей фенол-хлороформной экстракцией [2]. Концентрацию полученных препаратов ДНК измеряли на флюориметре Qubit 2.0® (Invitrogen, США) с использованием набора Quant-iT™ dsDNA High-Sensitivity (HS) Assay Kit (Invitrogen, США). Для проведения Real-Time qPCR концентрацию образцов ДНК нормализовывали до величины 2 нг/мкл.

Метод определения относительной копийности генетических локусов методом Real-Time qPCR, заключается в одновременной амплификации гена-мишени и референтного гена в опытной и контрольной пробах. Вывод об изменении дозы гена делается на основании соотношения сигналов, продуцируемых амплификатами изучаемой и референсной последовательностей. Прямые и обратные праймеры были разработаны с использованием референтных последовательностей ДНК NCBI GenBank (таблица). Каждые 25 мкл ПЦР-смеси содержали 10 нг геномной ДНК, 0,2 mM dNTP's, по 100 нМ прямого и обратного праймеров для референтного гена (RNaseP) или гена-мишени, 2,5 mM $MgCl_2$, ПЦР-буфер, 0,05 u/µl ДНК-полимераза Thermus aquaticus («Синтол», Россия), краситель SYBR®Green I (Invitrogen, США). Амплификация каждой пробы осуществлялась в трех повторениях.

Количественная RT-PCR амплификация проводилась с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA) в соответствии с инструкциями производителя по следующей программе: 95°C 3 мин., и 40 циклов при 95°C 10 сек, 58°C 30 секунд (чтение оптического сигнала красителя FAM для красителя SYBR-Green) и 72°C 15 секунд. Первичные данные RT-qPCR получали с использованием программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager (ver. 2,1). Генетический локус *B2M* использовали в качестве референтного для нормализации полученных показателей количественной RT-qPCR.

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

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов с аденокарциномой (G1-2) нами были исследованы 10 генетических локусов, 2 из которых были использованы в качестве референтных (*ACTB* и *B2M*), и была выявлена статистически не достоверная тенденция к амплификации генетических локусов *CASP8* И *MDM2* на 137 и 377 % соответственно и тенденция к снижению копийности генов *CASP3* и *P53* на 27 и 23 % соответственно (рис. 1). Суще-

ственного и статистически достоверного изменения копийности других генетических локусов регуляции апоптоза (*BAX, BCL2, CASP8/FADD, CASP3, CASP9, P53*) в тканях пациентов с аденокарциномой (G1-2) в ходе данного исследования мы не обнаружили.

У пациентов с аденокарциномой желудка (G3) в рамках настоящего исследования обнаружены статистически достоверные снижения копийности 5 генетических локусов в опухолевой ткани желудка по сравнению с нормальной тканью (рис. 2).

Панель праймеров для определения относительной копийности генов

№ п/п	Наименование	№ NCBI GenBank	Хромосомная локализация
1	*ACTB*	NM_001101.3	7p22
2	*B2M*	NM_004048.2	15q21–q22.2
3	*BAX*	NM_138761.3	19q13.3–q13.4
4	*CASP3*	NM_004346.3	4q34
5	*CASP8*	NM_001080125.1	2q33–q34
6	*BCL2*	NM_000633.2	18q21.3
7	*CASP8/FADD*	NM_003879.5	2q33–q34
8	*P53*	NM_000546.5	17p13.1
9	*CASP9*	NM_032996.3	1p36.21
10	*MDM2*	NM_002392.5	12q13–q14

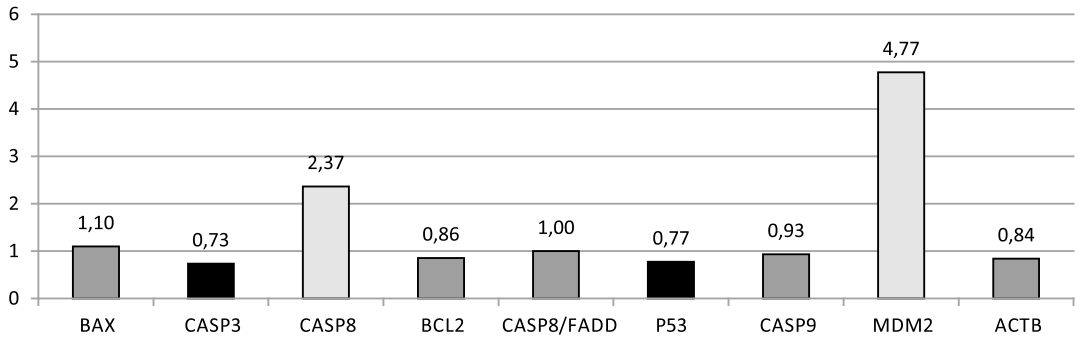


Рис. 1. Соотношение относительной копийности генов в опухолевой и нормальной ткани пациентов с аденокарциномой (G1-2)

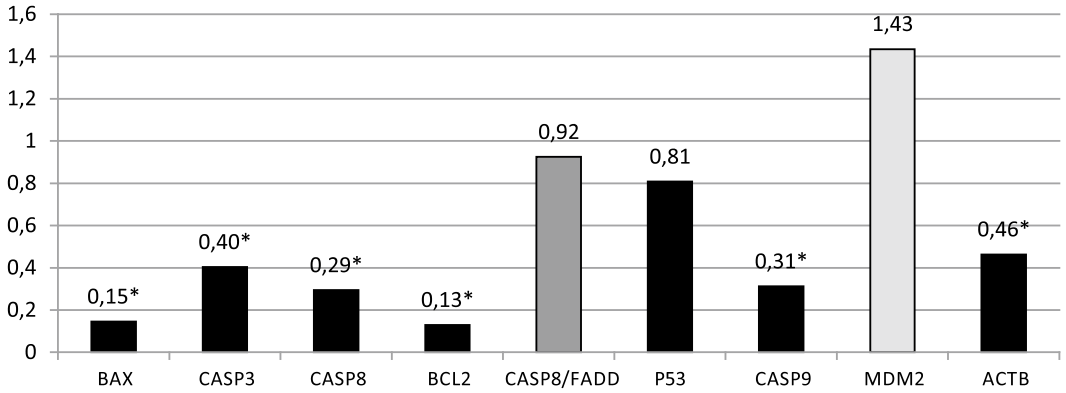


Рис. 2. Соотношение относительной копийности генетических локусов в опухолевой и нормальной ткани пациентов с аденокарциномой (G3) (– достоверные отличия, $p < 0,05$)*

Относительная копийность была статистически достоверно снижена для порогового уровня $p < 0,05$ для генов: *BAX* на 85,5 %, *CASP3* на 59,7 %, *CASP8* на 70,6 %, *BCL2* на 87,1 % *И CASP9* на 68,8 %. Также наблюдалось статистически достоверное снижение копийности гена *ACTB* (housekeeping genes), кодирующего белок β-актин, на 53,7 %. Относительная копийность генетических локусов *BAX* и *BCL2*, кодирующих белки ответственные за активацию и подавление митохондриального апоптоза, изменялись однонаправленно, снижаясь на 85 и 87 % соответственно. Уменьшение относительной копийности затронуло гены, кодирующие как регуляторные (*CASP8* и 9), так и эффекторные каспазы (*CASP*3). Статистически достоверного увеличения относительной копийности генов на данной стадии дифференцировки опухоли не обнаружено, наблюдалась лишь тенденция к амплификации генетического локуса *MDM2* на 43 % и к снижению копийности гена *P53* на 19 %.

У пациентов со смешанным типом рака (аденокарцинома G3 + перстневидноклеточный рак) обнаружено статистически достоверное для порогового уровня ($p < 0,05$) снижение копийности генов *BAX* на 24 %, *CASP8* на 22 % *и CASP9* на 19 %. При этом обнаружена тенденция к амплификации генов *BCL2 и CASP8/FADD* на 86 % и 73 % соответственно и тенденция к снижению копийности гена *MDM2* на 63 % (рис. 3).

У пациентов с перстневидноклеточным типом рака желудка обнаружено статистически достоверное снижение относительной копийности гена *P53* на 46 % ($p < 0,01$) по сравнению с условно нормальной тканью (рис. 4).

При этом относительная копийность гена *BCL2* статистически достоверно увеличилась на 90 % ($p < 0,05$). Также обнаружена тенденция к амплификации генов *BAX и CASP8/FADD* на 68 % и 75 % соответственно и тенденция к снижению относительной копийности генов *CASP9* и *ACTB* на 44 % и 20 % соответственно.

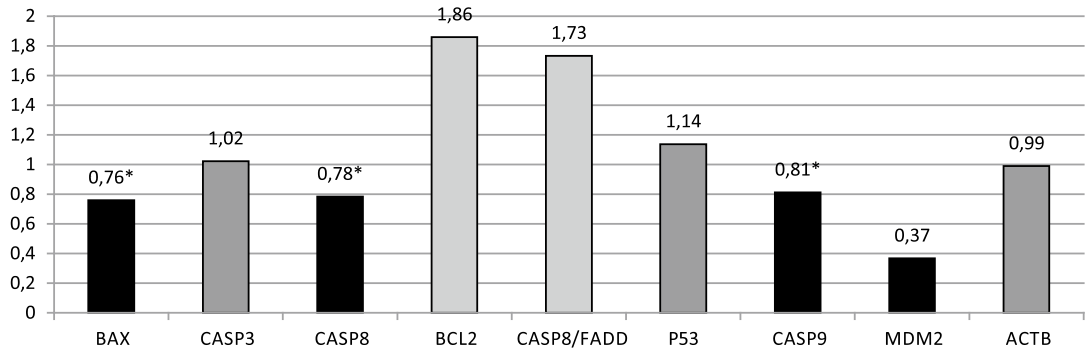


Рис. 3. Соотношение относительной копийности генов в опухолевой и нормальной ткани пациентов со смешанным типом рака (– достоверные отличия, $p < 0,05$)*

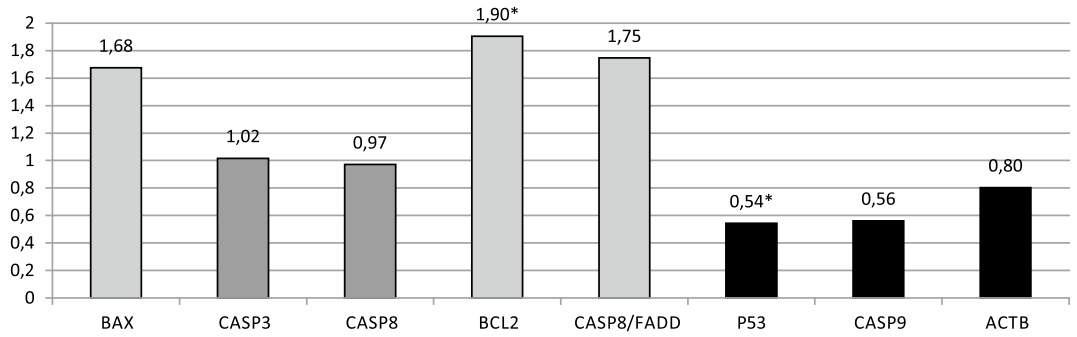


Рис. 4. Соотношение относительной копийности генов в опухолевой и нормальной ткани пациентов с перстневидноклеточным раком (– достоверные отличия, $p < 0,05$)*

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что изменение относительной копийности генов в опухолях разных гистологических типов и на разных стадиях дифференцировки опухоли происходит неодинаково.

В нашем исследовании отмечается факт достоверного повышения (на 90%) и выраженной тенденции к повышению (на 86%) относительной копийности гена *BCL2* в опухолевой ткани перстневидноклеточного и смешанного рака (аденокарцинома G3 + перстневидноклеточный) в противоположность со снижением относительной копийности этого же гена, при аденокарциноме G3 (на 87%) и незначительной тенденции к снижению при аденокарциноме G1-2 (на 14%). По данным литературы, биологически и этиологически у разновидностей рака желудка имеются различия и в экспрессии онкогенов и в инактивации генов-онкосупрессоров [9], следовательно, отличия могут наблюдаться и в относительной копийности одних и тех же генов, и в опухолевых тканях желудка разного гистотипа. Корреляционный анализ изменения относительной копийности исследуемого паттерна генов в опухолевых тканях показал наличие положительной корреляционной связи между изменениями, обнаруженными у пациентов с аденокарциномой G3 и аденокарциномой G1-2 (r = 0,663), положительной корреляционной связи между изменениями, обнаруженными у пациентов со смешанным типом рака (аденокарцинома G3 + перстневидноклеточный) и перстневидноклеточным раком (r = 0,624), и отрицательной корреляционной связи между изменениями, обнаруженными у пациентов аденокарциномой G3 и смешанным типом рака (r = 0,608). Этот факт демонстрирует, что изменения относительной копийности в генетических локусах, регулирующих апоптоз, при различных гистотипах рака желудка имеют не только количественный, но и качественно разный характер.

Наблюдаемая при высокодифференцированной аденокарциноме (G1-2) тенденция к увеличению копийности гена *MDM2* на 377% сопровождается тенденцией к снижению копийности *P53* на 23%. Схожая тенденция к амплификации генетического локуса *MDM2* на 43% и к снижению копийности гена *P53* на 19% наблюдается и при переходе к умеренно- и низкодифференцированной аденокарциноме (G3). Направление этих изменений, обнаруженное в ходе исследования было ожидаемым, так продукт гена *MDM2* является негативным регулятором *P53*, и подобные изменения описаны для рака желудка [7]. Однако достоверное снижение копийности гена *P53* в нашем исследовании наблюдается только в опухолевых тканях желудка у пациентов с перстневидноклеточным раком. А у пациентов со смешанным типом рака копийность гена *P53* не изменяется.

Неодинаково изменяется относительная копийность генов, кодирующих регуляторные (*CASP8* и 9) и эффекторные каспазы (*CASP3*), у пациентов с разным гистологическим типом желудка. Так при аденокарциноме (G1-2) имеется тенденция к снижению копийности *CASP3* на 27%, при аденокарциноме (G3) наблюдается достоверное снижение копийности на 59,7%. А при смешанном и перстневидноклеточном раке копийность этого гена не изменяется. Гены регуляторных каспаз (*CASP8* и 9) достоверно снижают свою копийность только у пациентов с аденокарциномой G3 и смешанным типом рака. У пациентов с перстневидноклеточным раком имеется лишь тенденция к снижению копийности *CASP9.*

Копийность гена *CASP8/FADD* статистически достоверно не изменяется, однако у пациентов со смешанным типом (аденокарцинома G3 + перстневидноклеточный рак) и перстневидноклеточным раком имеется тенденция к увеличению копийности этого гена в опухолевой ткани по сравнению с условно нормальной на 73 и 75% соответственно, что могло бы свидетельствовать о потенциально большей вероятности активации внешнего сигнального пути апоптоза. Интересно, что у пациентов с этими двумя гистологическими типами рака желудка также наблюдается тенденция и достоверное увеличение копийности гена анти-апоптозного белка *BCL2* на 86% и 90% соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли изменения копийности апоптоз-регулирующих генов *BAX, CASP3, CASP8, BCL2, P53 и CASP9* в малигнизации тканей желудка и возможном использовании их относительной копийности в качестве онкомаркеров для разных гистологических типов рака желудка.

Список литературы

1. Водолажский Д.И., Тимошкина Н.Н. Молекулярно-генетические маркеры рака предстательной железы // Вестник Южного НЦ РАН. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 36–52.

2. Подготовка биологического материала для молекулярно-генетических идентификационных исследований при массовом поступлении неопознанных тел / И.В. Корниенко, Д.И. Водолажский, В.П. Вейко и др. – Ростов-н/Д: ООО «Ростиздат», 2001.

3. Льюин Б. и др. Клетки. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 951 с.

4. Сербин М.Е., Щербак Е.В. Апоптоз и его молекулярные эффекторы // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии: Сборник / Под ред. Н.Н. Ильинских. – Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2004. – В. 1.

5. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Старинского В.В., Петрова Г.В. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013. – 289 с.

6. Dicken B.J. et al. Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions // Ann Surg. – 2005. – № 241 (1). – P. 27–39.

7. Günther T. et al. Mdm2 gene amplification in gastric cancer correlation with expression of Mdm2 protein and p53 alterations // A Mod Pathol. – 2000. – № 13 (6). – P. 621–626.

8. Nadauld L. et al. Quantitative and Sensitive Detection of Cancer Genome Amplifications from Formalin Fixed Paraffin Embedded Tumors // PCR. Transl. Med. – 2012. – P. 1–5.

9. Vaux D.L. Apoptosis Timeline // Cell Death and Differentiation. – 2002. – Vol. 9. – P. 349–354.

10. Zhu C.Q. et al. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach // J. Clin. Pathol. 2006. – № 59 (8). – P. 790–800.

References

1. Vodolazhskij D.I., Timoshkina N.N. Molekuljarno-geneticheskie markery raka predstatel'noj zhelezy // Vestnik Juzhnogo NC RAN. 2009. T. 5, no. 1. pp. 36–52.

2. Podgotovka biologicheskogo materiala dlja molekuljarno-geneticheskih identifikacionnyh issledovanij pri massovom postuplenii neopoznannyh tel / I.V. Kornienko, D.I. Vodolazhskij, V.P. Vejko i dr. Rostov-n/D: OOO «Rostizdat», 2001.

3. L'juin B. i dr. Kletki. M.: BINOM. Laboratorija znanij, 2011. 951 p.

4. Serbin M.E., Scherbak E.V. Apoptoz i ego molekuljarnye jeffektory // Aktual'nye problemy biologii, mediciny i jekologii: Sbornik / Pod red. N.N. Il'inskih. Tomsk: Sibirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet, 2004. V. 1.

5. Chissov V.I. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. Starinskogo V.V., Petrova G.V. M.: FGBU «MNIOI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2013. 289 p.

6. Dicken B.J. et al. Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions // Ann Surg. 2005. no. 241 (1). pp. 27–39.

7. Günther T. et al. Mdm2 gene amplification in gastric cancer correlation with expression of Mdm2 protein and p53 alterations // A Mod Pathol. 2000. no. 13 (6). pp. 621–626.

8. Nadauld L. et al. Quantitative and Sensitive Detection of Cancer Genome Amplifications from Formalin Fixed Paraffin Embedded Tumors // PCR. Transl. Med. 2012. pp. 1–5.

9. Vaux D.L. Apoptosis Timeline // Cell Death and Differentiation. 2002. Vol. 9. P. 349–354.

10. Zhu C.Q. et al. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach // J. Clin. Pathol. 2006. no. 59 (8). pp. 790–800.

УДК 616.432.001.5

КОНЦЕПЦИЯ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ С ПОЗИЦИЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Лукьянёнок П.И.

ФГБНУ «НИИ КАРДИОЛОГИИ», Томск, e-mail: paul@cardio.tsu.ru

У больных АГ гиперпролактинемия может выступать в качестве этиологического компонента нарушения обмена и гипертензии. Наш материал диагностических исследований МРТ гипофиза у больных АГ составляет более 3500 больных, в том числе 1200 больных с гиперпролактинемией (М-84, Ж-1116). У 30% больных с гиперпролактинемией была АГ – 2ст. С позиций МРТ все больные были разбиты на группы: 1 группа – аденопатии гипофиза (n = 869, уровень пролактина 25–75 нг\мл), когда размер гипоинтенсивных включений в гипофизе не превышал 1–3 мм; 2 группа – размер микроаденомы составлял от 4 до 6 мм (n = 202, пролактин – 75–125 нг\мл); 3-я группа – аденомы гипофиза (n = 59 – пролактин более 125 нг\мл), размер которых был более 6 мм, но менее 10 мм; 4-я группа (n = 70, пролактин (4000–28000 мЕд\л) – макроаденомы гипофиза, при этом 5 пациентов были макропролактиномами, размер которых составлял 11мм и более. Длительность наблюдения составила от одного года до 20 лет. Лечение микроаденом, аденом и макроаденом при гиперпролактинемиях проводилось достинексом, бромокриптином. Отмечен регресс размеров аденом, восстановление репродуктивной функции у женщин, определена кратность применения МРТ на этапах контроля гиперпролактинемии, уточнены показания к контрастированию больных с микроаденомами и аденомами гипофиза.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза, аденомы, гиперпролактинемия, диагностика, классификация, проспективное наблюдение, лечение

THE CONCEPT OF DYNAMIC MONITORING OF PATIENTS WITH GIPERPRLAKTINEMIA FROM THE POSITIONS OF THE MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Lukyanenok P.I.

Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Cardiology», Tomsk, e-mail: paul@cardio.tsu.ru

Hypertension patients hyperprolactinemia can act as the etiological factor of metabolic disorders and hypertension. Our material pituitary MRI diagnostic studies of hypertension patients is more than 3500 patients, including 1200 patients with hyperprolactinemia (M-84, f-1116). In 30% of patients with hyperprolactinemia was AG-2 st. From MRI, all patients were divided into groups: Group 1-adenopathya pituitary gland (n = 869, prolactin level 25–75 ng/ml) when the size of gypointensive inclusions in the pituitary gland does not exceed 1–3 mm; 2 group- micro adenomas size ranged from 4 to 6 mm (n = 202, prolactin – 75–125 ng/ml); Group 3-pituitary adenomas (n = 59 – prolactin over 125ng/ml), which was exceeding 6 mm but less than 10 mm.; Group 4 (n = 70, prolactin (4000–28000 mEd/l)-pituitary macro adenomas, with 5 patients were macroprolactinemia, which was 11 mm and more. The duration of follow-up ranged from 1 to 20 yars. Treatment of microadenomas, adenomas and macroadenomas, when hyperprolactinemia was with dostinex and bromocriptin. Marked regression of adenomas, restore reproductive function in women, the frequency of use of MRI during control hyperprolactinemia, clarified the indications for contrast using patients with pituitary adenomas and micro adenomas.

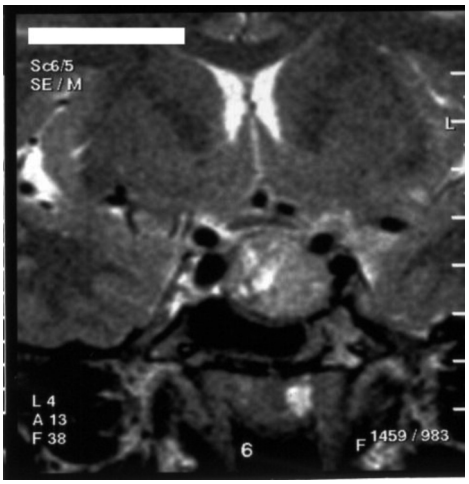
Keywords: magnetic resonance imaging (MRI) of the pituitary gland, adenomas, hyperprolactinemia, diagnosis, classification, prospective surveillance, treatment

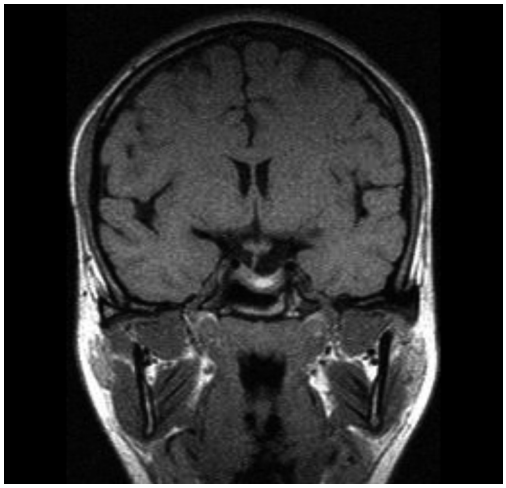
Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время является основным методом диагностики аденом гипофиза, что является чрезвычайно важным в обследовании лиц с гиперпролактинемиями, синдромами персистирующей аменореи-лактореи [2, 3, 4, 6, 10].

Цель настоящего исследования – изучить динамику изменений пролактином гипофиза методом МРТ на этапах терапевтического лечения ингибиторами пролактина, а также отработать оптимальные подходы и протоколы в проведении МРТ, её кратность в зависимости от размеров выявляемых образований.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе фирмы Siemens Magnetom Open с индукцией магнитного поля 0,2 Тл и Toshiba–Titan – 1,5 Тл. Использовались стандартные Т1-Т2 взвешенные изображения в трёх взаимно-перпендикулярных сечениях, с толщиной срезов (Slices Thickness) = 3 мм; при наличии включений в гипофизе от 4 и более мм проводилось контрастирование омнисканом или магневистом в стандартных дозах. Как у здоровых, так и у больных с аденомами определялись размеры и объем гипофиза и аденом по методу Di-Chiero-Nelson [3, 7, 9], собственному протоколу [5, 8], описанному нами ранее. Наш материал диагностических исследований МРТ гипофиза у больных с гиперпролактинемиями составляет более 1500 больных (М-84, Ж-1116), которые проспективно наблюдались на протяжении от 1 года до 20 лет. У 30% больных с гиперпролактинемией была АГ – 2 ст., примерно столько же больных (32%) было с избыточной массой тела. Группу сравнения составили лица, обследованные ранее на МР-томографе по другим основаниям (n = 1500).





а) 1999 г., ПРЛ – 10000 ммЕ\л *б) 2001 г., ПРЛ – 294 ммЕ/л*

Рис. 1. (а–б) а – аксиальное, б – фронтальное сечения больной Я., 38 лет, выполненное с интервалом в 3 года: а – 1999 г, б – 2001 г. Исходно пролактин – 10000 ммЕ/л, через три года – 294 ммЕ\л. Терапия бромокриптин 5 мг в неделю, беллоид 1 т х 2 р.д. двухнедельными курсами, йодомарин 100 мг ежедневно. Исходно размеры 21×20×19 мм; через три года – 20×10×14 мм

Результаты исследований и их обсуждение

С позиций МРТ, пациенты с гиперпролактинемией были разделены на четыре группы: 1 группа – аденопатии гипофиза (n = 869, уровень пролактина 25–75 нг\мл), когда размер гипоинтенсивных включений в гипофизе не превышал 1–3 мм. При этом под аденопатиями понимается диапазон морфофункциональных изменений в гипофизе, который при определенных условиях, самостоятельно, или под влиянием лечения может при динамическом наблюдении, вернуться к норме. При этом в норме, непосредственно у ножки гипофиза в центральной части могут определяться гипоинтенсивные на Т1 включения до 2–3 мм, которые, по Алешину Б.В., представляют межтрабекулярные гранулы скопления коллоида [1]. Вторая группа – микроаденомы гипофиза – размеры включения составляли от 4 до 6мм (n = 202, пролактин 75–125 нг/мл); микроаденома лучше видна при контрастировании. Третья группа – аденомы гипофиза (n = 59, пролактин больше 125 нг\мл), размер которых был более 6 мм, но менее 10 мм. Данный тип аденом особых затруднений в диагностике не вызывал, поскольку такой размер аденом позволял визуализировать их на МРТ томограммах во всех трех взаимно перпендикулярных сечениях, причем без применения контраста. Четвертая группа (n = 70), пролактин, превышал нормальные значения в 6–10 раз и более (4000–28000 мЕд/л, превышая нормальные у 11 пациентов в 1400 раз) – макроаденомы гипофиза, размер которых составлял 11 до 56 мм в кранио-каудальном направлении.

Несмотря на латероселлярный рост и большое количество наблюдений макроаденом сдавление сифона внутренних сонных артерий встречается редко. В нашем исследовании из 70 макроаденом гипофиза сдавление сифона ВСА мы отмечали лишь в 4 случаях (3 %). Лечение гигантских аденом гипофиза и макроаденом, вызывающих компрессию хиазмы и осложнившихся кровоизлияниями, обычно хирургическое. Однако в случае с пролактином успешным бывает и терапия агонистами дофамина. Из всего объема наблюдений таких случаев у нас было 5 (макроаденомы были размером более 20 мм). Случаи успешного лечения достинексом в дозах от 0,25 мг 1 раз в неделю, до 5 мг×2 раза в неделю приводятся ниже (рис. 1, а, б).

Регресс аденомы (пролактиномы) в размерах был более выразительным при терапии достинексом, чем бромокриптином, при этом менее выраженными были побочные явления, связанные с приемом препаратов. Особенно это касалось первых дней приема, когда на прием первой дозы бромокриптина развивалась гипотензия, в двух случаях у молодых паци-

ентов – наблюдались обмороки, потребовавшие отдельного титрования дозы и постепенного ее увеличения, либо отмены и перевода на достинекс или парлодель. В то же время несколько лучший эффект бромокриптина отмечался у больных с соматопролактиномами. Ниже приводится пример регресса аденомы гипофиза при использовании бромокриптина у больной Г., 26 лет.

Наряду с положительными эффектами на проведение терапии достинексом, существуют и случаи, когда на лечении было увеличение аденомы гипофиза. Обычно это наблюдалось из-за отсутствия должного контроля уровня пролактина, недостаточной дозой агонистов дофамина, либо в связи со смешанным типом строения аденомы гипофиза, – иногда (25%) пренебрежением пациента к лечению.

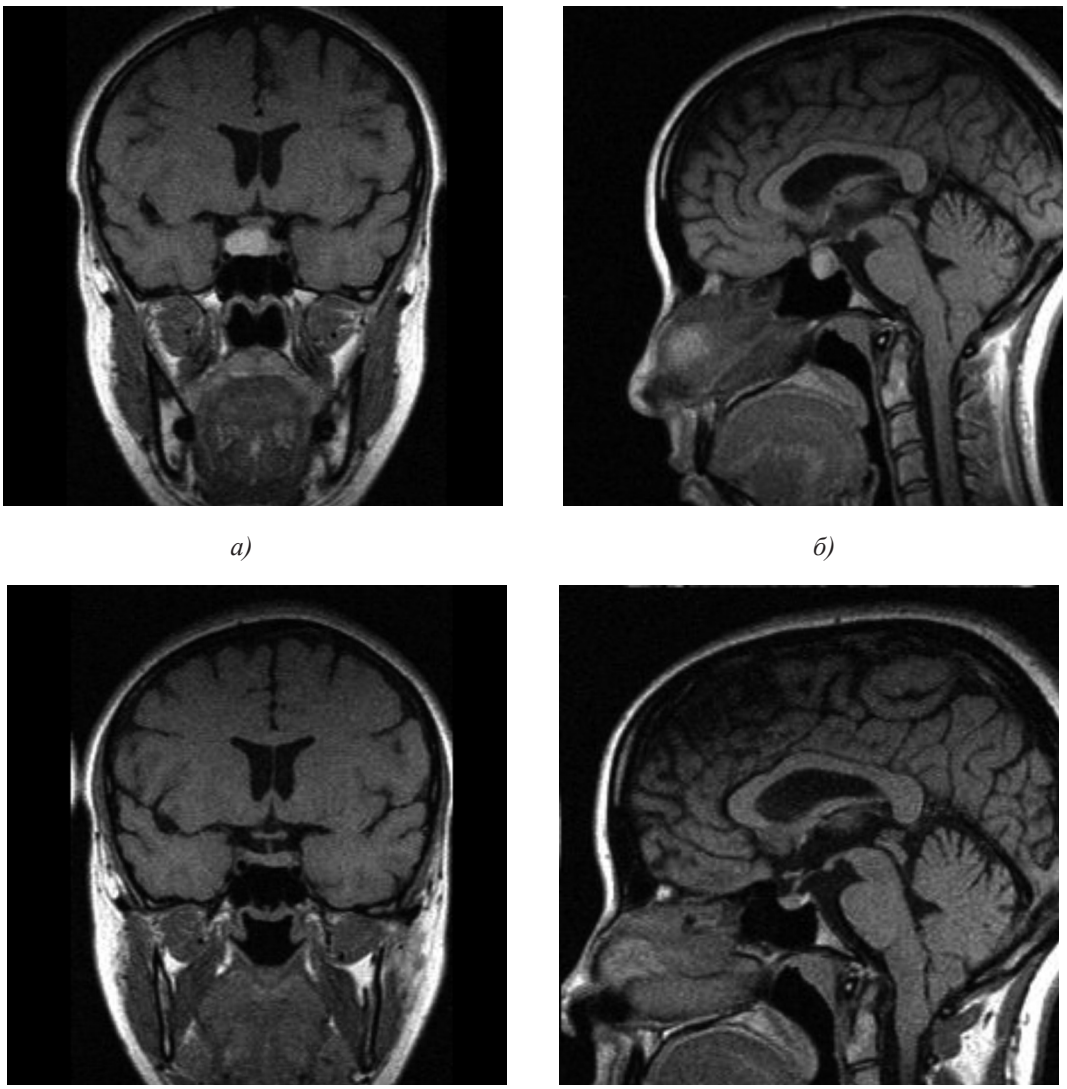
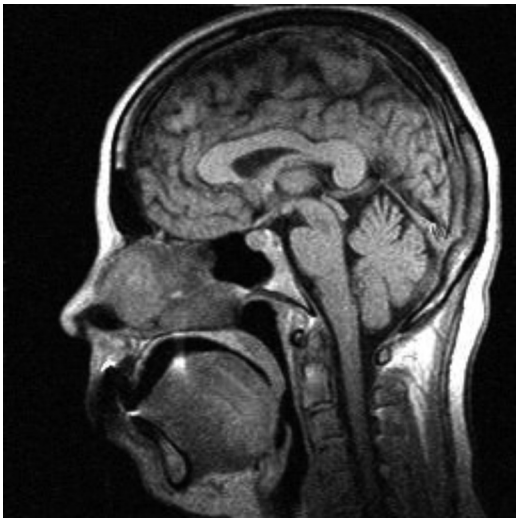
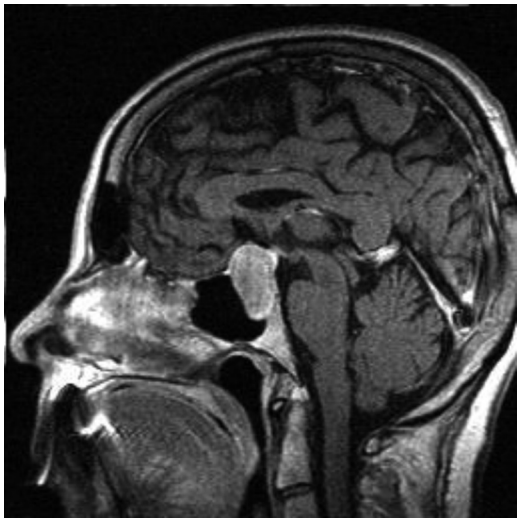


Рис. 2. (а–г) Исходные томограммы больной Г., 26 лет с аденомой (пролактиномой) гипофиза в сочетании с синдромом Киари –II до лечения (2007 г.); а – фронтальное, б – сагиттальное сечения. Размеры пролактиномы 17×12×11 мм. Назначенная терапия бромокриптином (2,5 мг в неделю), магнерот (1 т 3 р.д., глицин форте 0,1×3 р\сут.). (в–г), та же больная в 2010 г – остаточные явления – микроаденома до 4×3 мм) в левом крыле гипофиза, смещение ножки гипофиза влево до 2 мм, синдром Киари II сохраняется. Практически произошел полный регресс аденомы, восстановился цикл, прекратилась лакторея. Несколько увеличилась шишковидная железа с формированием небольшой кисты 7×4 мм. Полностью освободился хиазмальный перекрест, отмечает улучшение зрения. Однако в левом крыле гипофиза сохраняются признаки микроаденомы, в связи с чем наблюдение продолжается



а) 2002 г



б) 2015 г

Рис. 3. (а–б). Больная Б., 45 лет, (рис. а, 2002 г) микроаденома передней дольки гипофиза до 5 мм. Рисунок (б) – та же больная, 2015 г., сагиттальное сечение с контрастированием парамагнетиком. Отмечен рост аденомы в краниокаудальном, больше в инфраселлярном направлении по задней стенке основной пазухи и экстраселлярно, со сдавлением хиазмального перекреста. Размеры аденомы уже составили краниокаудально – 27 мм, билатерально – 22 мм, переднезадний – 17 мм. Аденома активно накапливает контраст

Ниже приводится случай пренебрежительного отношения пациента к выявленным нарушениям со стороны гипофиза, т.е., несмотря на рекомендации, данные врачом эндокринологом, и указания необходимости контроля гипофиза на магнитно-резонансном томографе, больная, проживающая в отдаленном регионе, появилась на обследовании из-за нарастающих головных болей и падения зрения спустя 13 лет (рис. 3, а, б).

Выводы

Концепция динамического наблюдения за пациентами с гиперпролактинемией, подтверждает тот факт, что при пролактиномах ведение пациентов консервативным способом вполне оправдано. Регресс клинической симптоматики особенно выражен при микроаденомах гипофиза, связанных с дисфункцией щитовидной железы, приёмом контрацептивных средств, а также при микропролактиномах (размер гипоинтенсивных включений в передней доле 4–6 мм), аденомах, размеры которых не превышали 10 мм. Следует также помнить, что регресс морфологических изменений в гипофизе при аденоме отстает от данных эндокринных анализов, т.е., имея нормальные показатели, достигнутые на ингибиторах пролактина в анализах, нельзя утверждать, что вы получили сразу изменение в размерах аденомы. Значимый регресс аденомы наступает через 8–12 мес. Именно, исходя из этих соображений, мы вывели оптимальные сроки наблюдения за пациентом с точки зрения МРТ и разделили патологические изменения в передней доле гипофиза на аденопатии (мелкие гипоинтенсивные на Т1 включения до 1–2 мм в передней доле гипофиза числом от 1 до 4-х, не склонные к слиянию), микроаденомы – размеры 4–6 мм и аденомы (6–10 мм), и макроаденомы – размеры аденом были более 10 мм. В большинстве эти случаи требуют консервативной тактики лечения у эндокринолога, но подход с точки зрения МРТ-наблюдения должен быть разный. Так, при изменениях гипофиза, обусловленных аденопатиями, достаточно МРТ-гипофиза 1 раз в 2 года; при аденомах, размер которых составляет 4–6 мм – 1 раз в 1,5 года; при пролактиномах размером 6–10мм – 1 раз в год. Следует отметить, что в процессе динамического наблюдения за больными с аденомами гипофиза при гиперпролактинемиях следует добиваться перевода аденомы в аденопатию, а при уменьшении размеров включений до 2–3 мм обязательно должен осуществляться в дальнейшем гормональный контроль раз в 3–6 мес. При этом нет необходимости, как понимают некоторые эндокринологи, в проведении магнитно-резонансной томографии на этапах лечения

бромокриптином или достинексом каждые полгода. Оптимальным можно считать, когда контроль над ситуацией у больного ведется в содружестве врача-эндокринолога и специалиста МРТ.

Список литературы

1. Алешин Б.В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. – М.: Медицина. – 1971. – 440 с.

2. Беличенко О.И., Воронцов А.В. Основы магнитно-резонансной томографии и применение МРТ в клинической практике // Терапевт. – 2010. – № 7 – С. 49–56.

3. Белов С.А., Ахадов Т.А., Кравцов А.К. Магнитно-резонансная томография гипофиза у детей в норме, при гипофизарном нанизме и других патологических состояниях // Материалы научно-практической конференции «Современные возможности магнитно-резонансной томографии». – Москва, 12–13 ноября. – 1998. – С. 29–33.

4. Дедов И.И. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике аденом гипофиза. / И.И. Дедов, С.К. Терновой, А.В. Воронцов и др. / Учебное пособие. – М., 2003. – 56 с.

5. Лукьянёнок П.И., Дубровин А.В., Гудкова Т.К., Бородин О.Ю. Определение объема гипофиза по данным сагиттальных сечений при низкопольной магнитно-резонансной томографии // Мед. Виз. – 2007. – № 3. – С. 29–36.

6. Эндокринология: руководство для врачей в 2 т. Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. / Под редак. С.Б. Шустова. – СПб. – СпецЛит. 2011. – Т. 1. – С. 67.

7. Di Chiro G., Nelson K.B. The volume of the sella turcica. // Am J. Radiol. – 1962. – Vol. 87. – P. 989–1008.

8. Lukyanyonok P.I., Doubrovin A.V., Kollogrivova I.V. Determination of hypophysis volume by sagittal slices date obtained by low field magnetic resonance tomography // International Jour. of applied and fundamental research. – 2011. – № 1. – P. 11–17.

9. Lundin P. & Pedersen F. Volume of pituitary macroadenomas: assessment by MRI. Journal of Computer-Assisted Tomography. – 1992. – № 16. – P. 518–528.

10. Sage M.R., Blumbergs P.C. Primary empty sella turcica: A radiological-anatomical correlation // Australasian Radiology. – 2000. – Vol. 44. – P. 341–348.

References

1. Aleshin B.V. Gistofiziologija gipotalamo-gipofizarnoj sistemy. M.: Medicina. 1971. 440 p.

2. Belichenko O.I., Voroncov A.V. Osnovy magnitno-rezonansnoj tomografii i primenenie MRT v klinicheskoj praktike // Terapevt. 2010. no. 7. pp. 49–56.

3. Belov S.A., Ahadov T.A., Kravcov A.K. Magnitno-rezonansnaja tomografija gipofiza u detej v norme, pri gipofizarnom nanizme i drugih patologicheskih sostojanijah // Materialy nauchno-prakticheskoj konferencii «Sovremennye vozmozhnosti magnitno-rezonansnoj tomografii». Moskva, 12–13 nojabrja. 1998. pp. 29–33.

4. Dedov I.I. Klinicheskoe primenenie magnitno-rezonansnoj tomografii v diagnostike adenom gipofiza. / I.I. Dedov, S.K. Ternovoj, A.V. Voroncov i dr. / Uchebnoe posobie. M., 2003. 56 p.

5. Luk'janjonok P.I., Dubrovin A.V., Gudkova T.K., Borodin O.Ju. Opredelenie obema gipofiza po dannym sagittal'nyh sechenij pri nizkopol'noj magnitno-rezonansnoj tomografii // Med. Viz. 2007. no. 3. pp. 29–36.

6. Jendokrinologija: rukovodstvo dlja vrachej v 2 t. Zabolevanija gipofiza, shhitovidnoj zhelezy i nadpochechnikov. / Pod redak. S.B. Shustova. SPb. SpecLit. 2011. T. 1. p. 67.

7. Di Chiro G., Nelson K.B. The volume of the sella turcica. // Am J. Radiol. 1962. Vol. 87. pp. 989–1008.

8. Lukyanyonok P.I., Doubrovin A.V., Kollogrivova I.V. Determination of hypophysis volume by sagittal slices date obtained by low field magnetic resonance tomography // International Jour. of applied and fundamental research. 2011. no. 1. pp. 11–17.

9. Lundin P. & Pedersen F. Volume of pituitary macroadenomas: assessment by MRI. Journal of Computer-Assisted Tomography. 1992. no. 16. pp. 518–528.

10. Sage M.R., Blumbergs P.C. Primary empty sella turcica: A radiological-anatomical correlation // Australasian Radiology. 2000. Vol. 44. pp. 341–348.

УДК 616 – 071/616 – 003.93/616.72 – 007.17

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОНАРТРОЗА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ

Матвеева Е.Л., Лунева С.Н.

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курган, e-mail: office@ilizarov.ru

Целью данного исследования было определить связь показателей биохимических тестов синовиальной жидкости и клинических характеристик пациентов с гонартрозом. На основе изучения 46 образцов синовиальной жидкости пациентов с остеоартритом коленного сустава наблюдалось значительное увеличение количества общего белка и сиаловых кислот, перераспределение белковых фракций. На основании клинической характеристики и исследования биохимических показателей был выполнен факторный анализ. В результате факторного анализа выявлены клинические показатели, наиболее тесно связанные с биохимическими (пол, возраст, реактивные изменения в суставе).

Ключевые слова: гонартроз, синовиальная жидкость, белковые фракции, уроновые кислоты, синовит, факторый анализ

INVESTIGATION OF SOME BIOCHEMICAL AND CLINICAL DATA OF GONARTHROSIS AND THEIR RELATIONSHIP

Matveeva E.L., Luneva C.N.

Federal State Institution «Russian Scientific Center Restorative Traumatology and Orthopaedics «Academician G.A. Ilizarov» Ministry of Health of the Russian Federation, Kurgan, e-mail: office@ilizarov.ru

The aim of this study was to determine connection indicators of biochemical tests in the synovial fluid and clinical manifestations of patients with knee. Based on the study of 46 samples of synovial fluid from patients with osteoarthritis of the knee joint was observed significant increase in the number of total protein and sialic acids, redistribution of protein fractions. On the basis of the clinical characteristics of the study and biochemical parameters was performed factor analysis. As a result of factor analysis identified clinical variables most closely associated with biochemical (gender, age, reactive changes in the joint).

Keywords: gonarthrosis, synovial fluid, protein fractions, uronic acid, synovitis, a factor analysis

Изучение патогенеза и улучшение диагностики остеоартроза (ОА) в настоящее время является одной из актуальных проблем восстановительной ортопедии. Большинство людей старших возрастных групп предъявляют жалобы на суставные боли, а необходимое лечение, как правило, носит отсроченный характер, что связано с отсутствием ургентности в течении заболевания. ОА характеризуется полиэтилогичностью. Среди значимых факторов риска развития ОА следует отметить возраст пациентов, пол, наследственную предрасположенность, аномалии развития костно-мышечной системы, дисгормональные нарушения, метаболический синдром и ряд других [1, 2, 3]. Развитию ОА, в том числе и в молодом возрасте, могут способствовать различные виды травм, сопровождающихся повреждением суставного хряща и капсулярно-связочного аппарата сустава.

В настоящее время существует необходимость использования современных молекулярных маркеров не только для диагностики и прогноза течения заболевания, но и углубленного изучения патогенеза ОА, который нельзя признать окончательно выясненным. В ряде современных работ проведена оценка значимости биохимических маркеров в сыворотке крови и моче для оценки активности и прогрессирования ОА процесса. Показано, что такие клинические признаки как воспаление, боль, рентгенологические критерии значимо коррелируют с С-терминальными перекрестными телопептидами коллагена II типа, С-реактивным белком, с олигомерным матриксным протеином хряща [4, 5]. В настоящее время многие авторы рекомендуют проводить исследование синовиальной жидкости, как внутрисуставной среды, наиболее тесно связанной и отражающей структурные изменения в суставных тканях, и определяют клинические симптомы ОА. Целью проведенного нами исследования являлось выявление связи биохимических показателей синовиальной жидкости с клинической характеристикой остеоартрозного процесса.

Материалы и методы исследования

В синовиальной жидкости 46 больных ОА коленных суставов биуретовым методом определяли

количество белка, электрофоретическим разделением с использованием прибора для горизонтального электрофореза Paragon (фирмы «Becman») – состав белковых фракций. Электрофорез проводили в 1% агарозном геле при 20 мА 40 мин. Концентрацию уроновых кислот (УК) определяли по Bitter & Muir; сиаловых кислот (СК) по Warren. Количество сульфатной серы оценивали турбдиметрическим методом [6]. Клинико-рентгенологическая характеристика больных ОА приведена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-рентгенологическая характеристика больных ОА коленных суставов

Признаки	Абс.	%
Пол Ж	33	28,3
М	13	71,7
Возраст < 31	1	2,2
31–40	6	13,0
41–50	9	19,6
51–60	19	41,3
60–70	10	21,7
> 70	1	2,2
Моноартроз	44	95,7
Олигоартроз	2	4,3
Компенсированная форма (тип А) – стадия I	18	39,2
Субкомпенсированная форма (тип В) – стадия II	14	30,4
Декомпенсированная форма (тип С) – стадия III	14	30,4
Идиопатический ОА	16	34,8
Посттравматический ОА	23	50,0
Дисплазия, ОА +	7	15,2
–	39	84,8
Киста Бейкера +	22	47,8
–	24	52,2
Синовит +	19	41,3
–	27	58,7

Примечание. Артроцентез и оперативные вмешательства выполнены д.м.н. О.К. Чегуроввым.

Из данных табл. 1 видно, что основной контингент больных составили лица женского пола (72%) в возрасте старше 50 лет. По этиологии преобладал посттравматический гонартроз. В половине случаев гонартроз сопровождался кистой Бейкера. Распределение по стадиям артроза приблизительно было равномерным. Стадию артрозного процесса устанавливали по классификации, разработанной в лаборатории патологии суставов Центра [7]. Забор синовиальной жидкости производился до проведения оперативного вмешательства в условиях операционной.

Компенсированная форма (18 пациентов) гонартроза (тип А) характеризовалась непостоянным болевым синдромом, без лекарственной зависимости. Нестабильность сустава отсутствовала, функция – в полном объеме. Рентгенологически структурные изменения соответствовали первой стадии по Н.С. Косинской. Субкомпенсированная форма (14 пациентов) гонартроза (тип В) сопровождалась незначительной нестабильностью коленного сустава без нарушения биомеханической оси конечности и непостоянным болевым синдромом с относительной лекарственной зависимостью. Амплитуда движений в суставе – в пределах функциональных требований. Больные использовали трость при длительной ходьбе. Рентгенологически структурные изменения соответствовали второй стадии. При декомпенсированной (14 пациентов) форме гонартроза (тип С) больные жаловались на постоянные боли в покое и при нагрузке. Была необходимость постоянной ортопедической разгрузки (костыли). Боли носили постоянный характер, что требовало применения анальгетических средств. Клинически определялось нарушение биомеханической оси конечности с резким ограничением амплитуды движений. Рентгенологически структурные изменения соответствовали третьей стадии заболевания.

Для проведения факторного анализа использовали программу Factor Analysis for Exel, разработанную в ИВЦ ФГУН РНЦ «ВТО» им. акад. Илизарова Росздрава И.П. Гайдышевым. Матрица исходных данных включала клинические параметры: пол, возраст, этиология, наличие дисплазии, моно- либо олигоартроз, киста Бейкера, синовит, стадию заболевания, и биохимические показатели синовиальной жидкости: концентрацию сульфатной серы, уроновых и сиаловых кислот, общего белка и белковых фракций. Использованное нами программное обеспечение дает возможность исследования корреляции признаков, измеренных в различных шкалах. Для исследования корреляции и построения корреляционной матрицы разнородных признаков программное обеспечение выбирает следующие правила вычисления коэффициентов корреляции: при вычислении корреляции двух количественных параметров – коэффициент Пирсона; при вычислении корреляции порядковых/количественных и порядковых параметров – коэффициент ранговой корреляции Кендалла; при вычислении корреляции двух дихотомических признаков – коэффициент сопряженности Бравайса; при вычислении корреляции количественных/порядковых и дихотомических признаков – точечно-бисериальная корреляция. Для идентификации программой шкалы измерения признаков на этапе выбора исходных данных был введен интервал признаков.

Для установления внутренней взаимосвязи между биохимическими показателями синовиальной жидкости и клинической характеристикой остеоартрозного процесса нами был проведен факторный анализ. Учитывали факторы, максимально действующие на переменную, для которых факторные нагрузки превышали по модулю 0,292 (при n = 46), т.е. действие являлось сильным.

Результаты исследования и их обсуждение

Выделено 9 факторов, определяющих исследуемые признаки на 84%. Результаты факторного анализа взаимосвязи биохи-

мических показателей синовиальной жидкости с клинической характеристикой ОА процесса представлены в табл. 2.

При ранжировании биохимических показателей по частоте связей с клиническими характеристиками наиболее значимыми явились показатели белковых фракций, сульфатов и сиаловых кислот. Из клинических характеристик (табл. 2) наиболее связанными с биохимическими показателями оказались возраст, пол, реактивные изменения в суставе (синовит, киста Бейкера и синовит). Возраст наиболее часто коррелирует с другими клиническими и биохимическими показателями, выделенными по факторному анализу, вследствие того, что возрастные нарушения метаболизма суставных тканей в большей степени определяют развитие дегенеративно-дистрофических процессов в суставах. Действительно, давно известно, что остеоартроз как дегенеративное заболевание суставов связан с естественными процессами старения организма человека. Однако, в последние годы это мнение подвергнуто пересмотру. Проведенный нами факторный анализ показал наличие связи не между возрастом и наличием болезни, а между возрастом и составом синовиальной жидкости больных, хотя в проведенных нами ранее исследованиях у взрослых здоровых людей достоверных различий в биохимических показателях синовиальной жидкости мы не обнаружили [8].

Высокие коррелятивные связи с биохимическими показателями имеет пол пациентов. Учитывая то, что основной контингент больных составили лица женского пола старше 50 лет, можно предположить, что это связано с биологическими проблемами старения женского организма (период менопаузы, наличие остеопороза). Согласно результатам проведенного анализа выраженность клинических и биохимических изменений находится в тесной взаимосвязи со стадиями артрозного процесса, возрастом и реактивными изменениями суставных тканей. По показателям гликозаминогликанов, в основном определяющих вязкость синовиальной жидкости и характеризующихся концентрацией уроновых кислот, наиболее тесная связь прослеживается для таких клинических признаков, как возраст, пол и этиология заболевания.

Таблица 2

Факторные нагрузки биохимических показателей синовиальной жидкости и клинической характеристики ОА процесса

Признак	Фактор								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Возраст	0,58			+ 0,60					
Пол			+ 0,34		– 0,69				
Этиология			– 0,35	+ 0,77					
Наличие дисплазии	– 0,58		– 0,51						
Стадия заболевания	+ 0,78							+ 0,37	
моно- олигоартроз						– 0,54		+ 0,29	– 0,69
Наличие кисты Бейкера	– 0,63				+ 0,34			– 0,38	
Синовит	+ 0,58			+ 0,38			– 0,43		
Концентрация сульфатов		+ 0,34				– 0,52	– 0,54		
Концентрация уроновых кислот					– 0,51	– 0,29		– 0,53	
Концентрация сиаловых кислот			– 0,64		– 0,45				
Концентрация общего белка		+ 0,44				+ 0,48	– 0,34		– 0,42
% содержание альбумина	+ 0,29	– 0,83	– 0,41						
% содержание α_1		+ 0,63							
% содержание α_2	– 0,40	+ 0,36	+ 0,35			– 0,36	– 0,37		
% содержание β	– 0,41		+ 0,55		– 0,33	+ 0,31			
% содержание γ		+ 0,89							
Выделенные дисперсии (в%)	17,9	18,0	11,8	9,7	9,5	9,3	9,3	7,7	6,8

Примечание. Факторные нагрузки признаков, значения которых не превышают по модулю 0,29, не показаны.

Реактивные изменения в виде синовита и кисты Бейкера наиболее часто коррелируют с составом белковых фракций: с α_1- и α_2 – глобулинами, как ингибиторами протеолитической активности (α_1-антитрипсин и α_2-макроглобуллин), с соотношением альбуминов-глобулинов и концентрацией гамма-глобулинов, отражающих поступление белков острой фазы в синовию. Это, очевидно, является компенсаторно-приспособительной реакцией, связанной с активностью воспалительного процесса.

Мультифакторность развития остеоартроза в настоящее время широко освещена в отечественной и зарубежной литературе [9, 10]. Рассмотрена роль воспалительной реакции, развития возрастных дегенеративно-дистрофических процессов, диспластических изменений в суставах. Однако связь изменений в составе синовии с влиянием с различных этологических моментов развития суставной патологии исследована, очевидно, недостаточно. Результаты исследований синовиальной жидкости необходимо учитывать при проведении лечения пациентов с суставной патологией. Медикаментозная терапия остеоартроза [11] включает в себя две большие группы препаратов – нестероидные противовоспалительные препараты, которые уменьшают боли и снижают проявления реактивного синовита, и хондропротекторы – лекарственные средства, улучшающие метаболизм хряща, предупреждающие его деструкцию. При проведении биохимического анализа синовиальной жидкости следует обращать внимание на показатели деструкции соединительной ткани и показатели воспаления. Если в результатах исследования значительно снижены показатели уроновых кислот, очевидно клиницисту следует обратить внимание на назначение хондропротекторов, а также, возможно, препаратов-заменителей синовиальной жидкости на основе гиалуроновой кислоты. При повышенных показателях общего белка, сиаловых кислот и перераспределении белковых фракций следует сделать назначение нестероидных противовоспалительных средств.

Таким образом, выявленные в результате факторного анализа связи между биохимическими показателями синовиальной жидкости больных остеоартрозами и их клинической характеристикой позволяют комплексно и дифференцированно оценить метаболические нарушения и определить рациональную тактику лечения.

Список литературы

1. Caremer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 503–508.

2. Лила А.М., Карпов О.И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии // РМЖ Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. – 2003. – № 28 (200). – С. 1558–1562.

3. Цветкова Е.С. Современная терапия остеоартроза – патогенетическое обоснование. // Терапевтический архив. – 2004. – № 5. – С. 77–79.

4. Anastassiades T., Rees-Milton K. Biochemical markers for osteoarthritis: from the present to the future and back to the past // J. Rheumatol. – 2005 Apr. –№ 32(4). – P. 578–579.

5. Garnero P., Mazieres B.M., Gueguen A., et al Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis // J. Rheumatol. – 2005. – № 32. – P. 697–703.

6. Десятниченко К.С. Биохимические исследования костной ткани и дистрационного регенерата. // Информационное письмо, 1992. Курган. – 20 с.

7. Макушин В.Д. Чегуров О.К. Гонартроз (вопросы патогенеза и классификации) // Гений ортопедии. – 2005. – № 2. – С. 19–22.

8. Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г. Спиркина Е.С. Биохимический состав синовиальной жидкости коленного сустава человека в норме (показатели электролитов и белкового спектра) // Клин. лаборатор. диагностика. – 2012. – № 4. – С. 14–16.

References

1. Caremer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis // Lancet. 1997. Vol. 350. pp. 503–508.

2. Lila A.M., Karpov O.I. Osteoartroz: social'no-jekonomicheskoe znachenie i farmakojekonomicheskie aspekty patogeneticheskoj terapii // RMZh Klinicheskie rekomendacii i algoritmy dlja praktikujushhih vrachej. 2003. no. 28 (200). pp. 1558–1562.

3. Cvetkova E.S. Sovremennaja terapija osteoartroza patogeneticheskoe obosnovanie. // Terapevticheskij arhiv. 2004. no. 5. pp. 77–79.

4. Anastassiades T., Rees-Milton K. Biochemical markers for osteoarthritis: from the present to the future and back to the past // J. Rheumatol. 2005 Apr. –no. 32(4). pp. 578–579.

5. Garnero P., Mazieres B.M., Gueguen A., et al Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis // J. Rheumatol. 2005. no. 32. pp. 697–703.

6. Desjatnichenko K.S. Biohimicheskie issledovanija kostnoj tkani i distracionnogo regenerata. // Informacionnoe pis'mo, 1992. Kurgan. 20 p.

7. Makushin V.D., Chegurov O.K. Gonartroz (voprosy patogeneza i klassifikacii) // Genij ortopedii. 2005. no. 2. pp. 19–22.

8. Matveeva E.L., Gasanova A.G., Spirkina E.S. Biohimicheskij sostav sinovial'noj zhidkosti kolennogo sustava cheloveka v norme (pokazateli jelektrolitov i belkovogo spektra) // Klin. laborator. diagnostika. 2012. no. 4. pp. 14–16.

УДК 612.753:616.728.6-089.227.84-073.43

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТРУКТУРНОГО СОСТОЯНИЯ ДИСТРАКЦИОННОГО РЕГЕНЕРАТА ЧЕТВЕРТОЙ ПЛЮСНЕВОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БРАХИМЕТАТАРЗИЕЙ

Менщикова Т.И., Неретин А.С.

ФБГУ «Российский Научный Центр «Восстановительная Травматология и Ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова Министерства здравоохранения России», Курган, e-mail: office@rncvto.ru

Впервые с помощью метода УЗИ проведена оценка репаративного остеогенеза дистракционного регенерата четвертой плюсневой кости. В период дистракции метод УЗИ позволяет оценить величину удлинения, качество органотипической перестройки и степень васкуляризации дистракционного регенерата. Динамическое использование метода УЗИ у каждого пациента позволяет комплексно оценить зону удлинения и при необходимости сократить число рентгеновских снимков.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, четвертая плюсневая кость, дистракционный регенерат, васкуляризация

USING ULTRASONIC SURVEY METHOD TO ESTIMATE THE STRUCTURAL STATE DISTRACTION REGENERATE FOURTH METATARSAL BONE IN PATIENTS WITH BRAHIMETATARZIEY

Menschikova T.I., Neretin A.S.

Federal State Budgetary Institution «Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics» of the Ministry of Healthcare of Russia, Kurgan, e-mail: office@rncvto.ru

For the first time by the method of ultrasound assessed reparative osteogenesis distraction regenerate the fourth metatarsal. During the distraction method ultrasound allows us to estimate the extension, the quality of organotypic restructuring and the degree of vascularization distraction regenerate. Dynamic use of ultrasound method allows each patient to comprehensively assess the elongation zone and, if necessary, reduce the number of x-rays.

Keywords: ultrasound, fourth metatarsal bone, distraction regenerate, vascularization

Брахиметатарзия – это порок развития одной или нескольких плюсневых костей, характеризующийся их укорочением, который относится к одной из тяжелых ортопедических патологий. Наряду с выраженным косметическим дефектом у больных с данной патологией отмечается болевой синдром, а также контрактуры близлежащих суставов с подвывихом в плюснефаланговом суставе.

Лечение таких пациентов предполагает тщательный выбор методики, позволяющей осуществлять дозированную нагрузку на стопу на протяжении всего периода лечения [1]. В настоящее время одним из методов лечения больных с данной патологией является постепенное удлинение с использованием чрескостного остеосинтеза по Илизарову [2, 3, 6, 7, 8].

При проведении удлинения трубчатых костей, как правило, наибольшую проблему представляет структурное состояние дистракционного регенерата [5]. Характерными осложнениями при лечении пациентов данной группы являются преждевременная консолидация в зоне остеотомии, прорезывание спицами мягких тканей, воспаление мягких тканей вокруг спиц, вырезывание спиц из кости [4, 6, 9, 10].

Для оценки степени консолидации дистракционного регенерата традиционно применяется метод рентгенографии. Однако появление высококлассных ультразвуковых сканеров позволяет проводить тестирование костного регенерата и параоссальных тканей практически на любом этапе лечения.

Целью данного исследования явилось выявление особенностей структурного состояния дистракционного регенерата четвертой плюсневой кости с помощью метода ультразвуковых исследований.

Материалы и методы исследования

Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнены на аппарате AVISUS Hitachi (Япония) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 Мгц. Обследовано 6 пациентов с дисплазией 4 плюсневой кости. Ультразвуковые исследования дистракционного регенерата осуществляли через 10, 20, 30 дней от начала дистракции и через 30 и 40 дней от начала фиксации. Величина удлинения плюсневых костей в среднем составила 24 ± 5,2 мм. Период дистракции при удлинении плюсневых костей – 28 ± 4,2 дней, период фиксации – 45 ± 2,3 дней.

Для исследования дистракционного регенерата датчик устанавливали над областью, соответствую-

щей остеотомии, определяли соногеометрические параметры зоны удлинения; с помощью стандартной программы строили гистограммы и оценивали акустическую плотность (АП) дистракционного регенерата и вновь образованных костных трабекул. За контроль принимали участок метафиза плюсневой кости (АП = 210 + 10 усл.ед.). В режиме цветного допплеровского картирования (ЦДК) оценивали наличие сосудов в зоне удлинения, измеряли их спектральные и скоростные характеристики. На протяжении всего периода исследования проводили верификацию данных УЗИ с данными рентгенографии.

Для удлинения 4 плюсневой кости использовали традиционную компоновку аппарата Илизарова, состоящую из двух подсистем: базовую в среднем отделе стопы и динамическую, фиксирующую удлиняемую плюсневую кость. Остеотомию выполняли в области метафиза, в месте, где кость имеет больший диаметр (рис. 1). Кроме того, в этой зоне процесс образования регенерата идет более продуктивно.

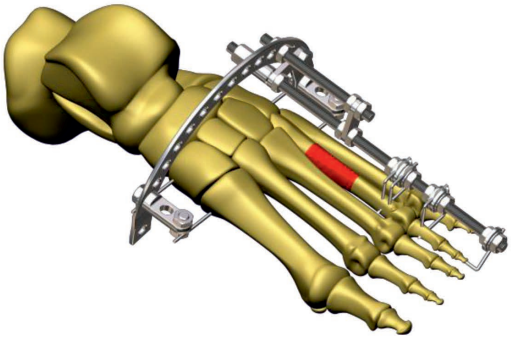


Рис. 1. Схема удлинения четвертой плюсневой кости

Дистракцию начинали на 6–7-е сутки после операции. Темп дистракции составлял 0,5–0,75 мм в сутки за 2–3 приема. Продолжительность периода фиксации равнялась 30–45 дням. Для оценки состояния регенерата один раз в 15 дней проводили рентгенологическое обследование. Решение о снятии аппарата принимали по истечении стандартных сроков фиксации и на основании данных рентгенологического обследования.

Результаты исследования и их обсуждение

Сканирование дистракционного регенерата осуществляли по передней и подошвенной поверхностям стопы над зоной, соответствующей остеотомии в зависимости от индивидуальной компоновки аппарата у каждого пациента. Наилучшая визуализация отмечалась при сканировании дистракционного регенерата по передней поверхности стопы.

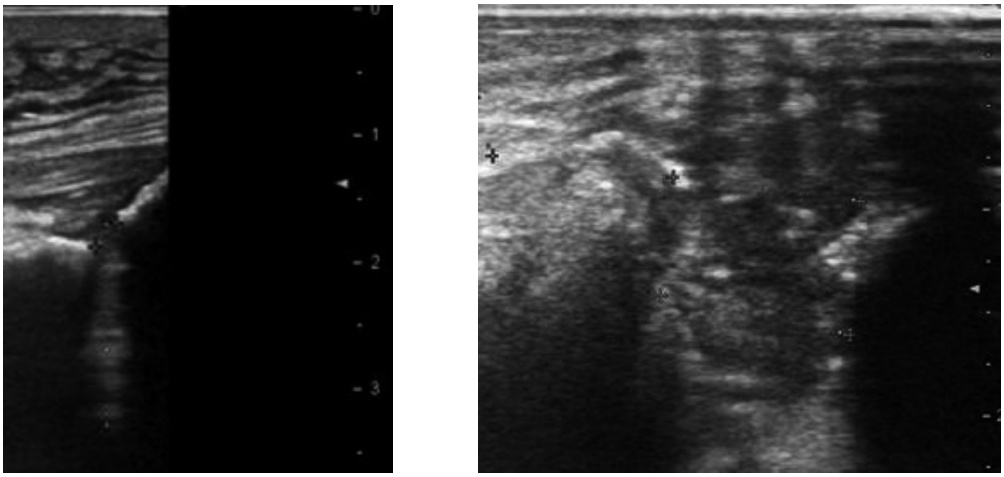
При первой оценке регенерата через 10 дней от начала дистракции хорошо визуализировались проксимальный и дистальный концы материнской кости в виде линейной непрерывной гиперэхогенной структуры. В начале дистракции дифференцировалась гипоэхогенная полоса, соответствующая малодифференцированной соединительнотканной прослойке, постепенно формировались линейные гиперэхогенные структуры, соответствующие вновь образованным грубоволокнистым костным трабекулам.

Диастаз между проксимальным и дистальным концами удлиняемой кости является визуализируемой высотой дистракционного регенерата и на ранних сроках дистракции соответствует ширине эхопозитивной зоны регенерата. Через 10 дней от начала дистракции зона удлинения была заполнена гомогенным субстратом низкой эхогенности, ширина эхопозитивной зоны регенерата равнялась 9,0 + 0,08 мм, глубина проникновения ультразвука – 18 + 5,0 мм (рис. 2, а).

Через 20 и 30 дней от начала дистракции при продольном сканировании отмечалось увеличение размера диастаза до 20 + 0,4 мм и 30 + 0,02 мм и глубины проникновения ультразвука до 19 + 4,9 и 21 + 3,8 мм соответственно. Появляется неровный контур эндостальной реакции в виде тонких гиперэхогенных наслоений. В интермедиарной зоне визуализировались единичные гиперэхогенные включения, соответствующие вновь образованным костным трабекулам. Данные эхопризнаки соответствуют нормальному уровню репаративной активности дистракционного регенерата. При увеличении количества вновь образованных костных трабекул происходило увеличение акустической плотности регенерата до 156 усл. ед. (рис. 2, б), АП отдельно взятой структуры равнялась 186 усл. ед., а соединительнотканной прослойки, занимающей большую часть интермедиарной зоны, – 147 усл. ед.

В режиме ЦДК оценивали наличие сосудов в зоне удлинения. В начале дистракции визуализировались мелкие сосуды в окружающих регенерат мягких тканях, по мере дистракции происходило их прорастание в интермедиарную область, увеличивались значения периферических индексов – пульсаторного (PI) и индекса резистивности (RI), что свидетельствовало об увеличении зрелости сосудистой стенки и косвенно о зрелости исследуемого регенерата (рис. 3).

Через 10 дней от начала фиксации (рис. 4, а) происходило сужение эхопозитивной зоны регенерата, уменьшался диастаз между проксимальным и дистальным концами материнской кости, увеличивались размеры вновь образованных костных трабекул в области эндостальной реакции, в интермедиарной зоне появлялись костные фрагменты размером до 4–5 мм с акустической плотностью до 189 усл. ед.



а) б)

Рис. 2. Сонограмма дистракционного регенерата 4 плюсневой кости больной К., 31 г. Диагноз: гипоплазия IY плюсневой кости. а) этап: период дистракции 10 дней, величина удлинения 7 мм. Высота диастаза – 7 мм; глубина проникновения ультразвука – 15,8 мм; АП интактной кости = 214 усл. ед.; АП регенерата = 112 усл. ед. б) этап: период дистракции 30 дней, величина удлинения 30 мм. Высота диастаза – 10,5мм, глубина проникновения ультразвука – 29,8 мм; АП регенерата = 156 усл. ед.; АП структур = 188 усл. ед.

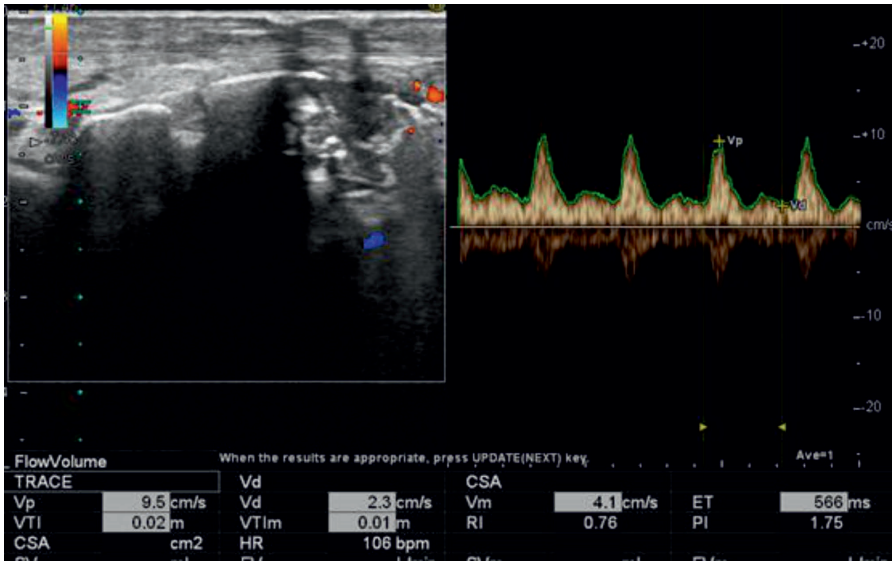
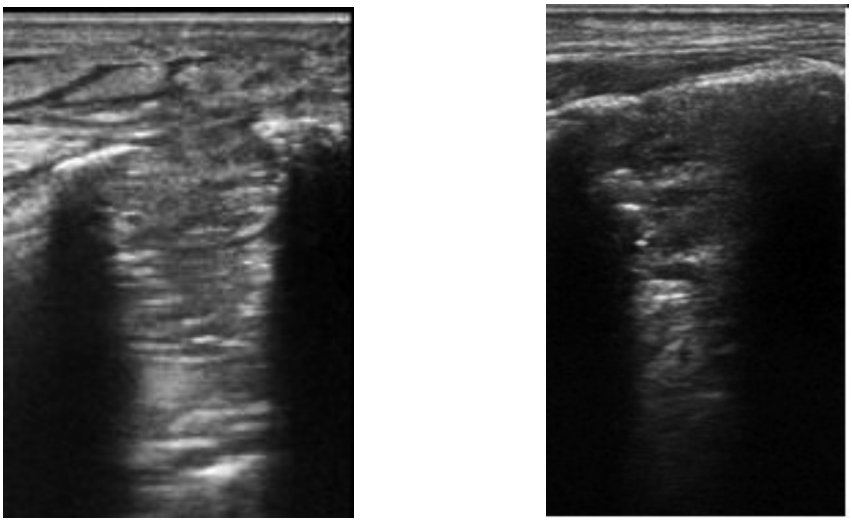


Рис. 3. Сонограмма дистракционного регенерата 4 плюсневой кости больной К., 31 г. Диагноз: гипоплазия IY плюсневой кости. Этап: период дистракции 30 дней, режим ЦДК. Показаны сосудистые веточки, питающие регенерат. Значение периферических индексов: PI = 1,75; RI = 0,76

В результате АП регенерата составляла 148 усл. ед. Гипоэхогенная область, соответствующая малодифференцированной соединительной ткани, присутствовала в виде отдельных островков.

По мере фиксации дистракционного регенерата происходила его органотипическая перестройка, изменялись акустические свойства. Так, гиперэхогенные наслоения являлись зонами активного остеогенеза и приводили к появлению эхонегативных участков, вследствие чего уменьшалась высота эхопозитивной зоны всего регенерата.



а) *б)*

Рис. 4. Сонограмма дистракционного регенерата 4 плюсневой кости больной К., 31 г. Диагноз: гипоплазия IY плюсневой кости. а) этап: период фиксации 10 дней, величина удлинения 30 мм; высота диастаза – 8,5 мм; глубина проникновения ультразвука 26,9 мм; АП регенерата = 148 усл. ед.; АП структур =189 усл.ед.; АП соединительнотканной прослойки = 98,8 усл. ед.; АП зоны активного остеогенеза = 172 усл. ед. б) этап: период фиксации 45 дней, величина удлинения 30 мм. Визуализируется непрерывный контур кортикальной пластинки с АП = 174 усл.ед. на периферических участках и АП = 112 усл. ед. в центральной зоне регенерата

Основные характеристики состояния дистракционного регенерата IY плюсневой кости при нормальном течении остеогенеза по данным УЗИ (n = 10)

Период дистракции (дни)	Ширина эхопозитивной зоны регенерата (мм)	Наличие эндостальной реакции	Структура интермедиарной зоны регенерата	Акустическая плотность дитракционного регенерата (усл.ед.)
10	9 + 1,0*	Не определяется	Гипоэхогенной структуры	112 + 3*
20	19 + 1,0*	Слабо выражена	Единичные вновь образованные костные трабекулы размер 0,– 0,4 мм	125 + 6*
30–40	38 + 2,0*	Определяется в виде гиперэхогенных наслоений	Гетерогенной структуры, увеличение количества вновь образованных костных трабекул размером от 0,3 до 0,5 мм	156 + 6*

Примечание. *$p < 0,5$.

В интермедиарной зоне уменьшалось количество соединительнотканной прослойки, костные трабекулы выстраивались в фрагменты, отмечался рост АП регенерата в целом.

Отмечалось дальнейшее сужение эхопозитивной зоны регенерата за счет того, что апикальные участки регенерата по эхоплотности были сопоставимы с эхоплотностью материнской кости.

Перед снятием аппарата (рис. 4, б) регенерат имел практически непрерывный контур кортикальной пластинки, АП которого в центральной зоне регенерата долгое время была ниже, чем в проксимальном и дистальном регенератах, где перестройка костной ткани происходила быстрее.

В литературе имеются данные, посвященные ультразвуковой оценке репаративного остеогенеза большеберцовой кости [5]. Работа по изучению дистракционного остеогенеза плюсневой кости выполнена нами впервые. Проведенное исследование показало, что основные эхопризнаки формирования дистракционного регенерата плюсневой кости соответствуют эхопризнакам репаративного остеогенеза большеберцовой кости.

Основные характеристики регенерата плюсневой кости в период дистракции представлены в таблице.

Заключение

Таким образом, использование метода УЗИ дистракционного регенерата плюсневой кости на ранних сроках дистракции дает возможность оценить качество проведенной остеотомии. При динамическом наблюдении на протяжении всего периода дистракции метод УЗИ позволяет определить величину удлинения и качество органотипической перестройки костного регенерата путем оценки акустической плотности вновь образованных костных трабекул и всего регенерата. В конце периода фиксации ультразвуковое сканирование дистракционного регенерата может быть использовано в комплексе с традиционной рентгенографией для принятия решения о снятии аппарата. Возможность проведения качественной и количественной оценки регенерата плюсневой кости на протяжении всего периода дистракции позволяет в ряде случаев уменьшить количество рентгеновских снимков.

Список литературы

1. Баталов О.А. Комплексное восстановительное лечение детей с тяжелыми врожденными деформациями стоп: Автореф. дис. док. мед. наук. – Н. Новгород, 1998. – 46 с.

2. Дьячкова Г.В. Рентгенологические особенности регенерации костной ткани при лечении больных с аномалиями развития стопы // Гений Ортопедии. – 2005. – № 4. – С. 98–101.

3. Исмайлов Г.Р., Кузовков А.И. Управляемый чрескостный остеосинтез при удлинении коротких трубчатых костей стопы // Гений ортопедии. – 1996. – № 2–3. – С. 42.

4. Менщикова Т.И., Аранович А.М. Ультразвуковые особенности репаративного остеогенеза у больных ахондроплазией в возрасте 6–9 лет //Гений ортопедии. – 2013. – № 1. – С. 70–73.

5. Неретин А.С., Иванов Г.П., Данилкин М.Ю. Удлинение костей переднего отдела стопы методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову // Гений ортопедии. – 2011. – № 2. – С. 54–59.

6. Шевцов В.И. Удлинение плюсневых костей методом чрескостного остеосинтеза // Профилактика, диагностика и лечение повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей: тезисы докл., СПб., 1995. – С. 246–247

7. Kirienko A., Villa A., Calhoun J.H. Ilizarov technique for complex foot and ankle deformities. – New-York: Marcel Dekker Inc. – 2004. – 459 p.

8. Masada K., Fujita S., Fuji T. Complications following metatarsal lenghtening by callus distractions for brachymetatarsia children // J.Pediatr. Orthop. – 2002. – Vol. 19. – № 3. – P. 394–397.

9. Sen C., Elarp L. Outcomes of metatarsal lengthening resalts and complications // Meeting of the A.S.A.M.I. international., 5th.: Abstract Book. – Saint-Petersburg, 2008. – P. 162.

References

1. Batalov O.A. Kompleksnoe vosstanovitel'noe lechenie detej s tjazhelymi vrozhdennymi deformacijami stop: Avtoref. dis. dok. med. nauk. N. Novgorod, 1998. 46 p.

2. D'jachkova G.V. Rentgenologicheskie osobennosti regeneracii kostnoj tkani pri lechenii bol'nyh s anomalijami razvitija stopy // Genij Ortopedii. 2005. no. 4. pp. 98–101.

3. Ismajlov G.R., Kuzovkov A.I. Upravljaemyj chreskostnyj osteosintez pri udlinenii korotkih trubchatyh kostej stopy // Genij ortopedii. 1996. no. 2–3. p. 42.

4. Menschikova T.I., Aranovich A.M. Ul'trazvukovye osobennosti reparativnogo osteogeneza u bol'nyh ahondroplaziej v vozraste 6–9 let //Genij ortopedii. 2013. no. 1. pp. 70–73.

5. Neretin A.S., Ivanov G.P., Danilkin M.Ju. Udlinenie kostej perednego otdela stopy metodom chreskostnogo osteosinteza po Ilizarovu / / Genij ortopedii. 2011. no. 2. pp. 54–59.

6. Shevtsov V.I. Udlinenie pljusnevyh kostej metodom chreskostnogo osteosinteza // Profilaktika, diagnostika i lechenie povrezhdenij i zabolevanij oporno-dvigatel'nogo apparata u detej: tezisy dokl., SPb., 1995. pp. 246–247

7. Kirienko A., Villa A., Calhoun J.H. Ilizarov technique for complex foot and ankle deformities. New-York: Marcel Dekker Inc. 2004. 459 p.

8. Masada K., Fujita S., Fuji T. Complications following metatarsal lenghtening by callus distractions for brachymetatarsia children // J. Pediatr. Orthop. 2002. Vol. 19. no. 3. pp. 394–397.

9. Sen C., Elarp L. Outcomes of metatarsal lengthening resalts and complications // Meeting of the A.S.A.M.I. international., 5th.: Abstract Book. Saint-Petersburg, 2008. p. 162.

УДК [616.1 + 616.8] – 053.6

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ ПОДРОСТКОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Мыльникова И.В., Ефимова Н.В.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Ангарск, e-mail: medecolab@inbox.ru

В статье представлены результаты оценки функционального состояния сердечно-сосудистой (ССС), центральной и вегетативной нервной систем (ЦНС и ВНС) у подростков, проживающих на городских (324 человека), пригородных (52 человека) и сельских (67 человек) территориях Иркутской области. Использованы методы возрастной физиологии. Установлено, что функциональное состояние ССС и ВНС значительной части подростков городской и пригородной территорий имеет неблагоприятные признаки: вегетативная недостаточность (I, II и IV типа вегетативной регуляции), снижение скорости анализа и синтеза информации; снижение уровня функциональных возможностей центральной нервной системы. Состояние здоровья подростков, проживающих в сельской местности, характеризуется соответствующей возрасту скоростью восприятия и обработки информации, средним уровнем функциональных возможностей ЦНС; средним типом подвижности нервных процессов; оптимальным вариантом вегетативной регуляции.

Ключевые слова: функциональное состояние, сердечно-сосудистая система, вегетативная нервная система, центральная нервная система, подростки, город, пригород, село

COMPARATIVE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL STATE OF THE URBAN AND RURAL ADOLESCENTS OF IRKUTSK OBLAST

Myl'nikova I.V., Efimova N.V.

FSBSI «East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research», Angarsk, e-mail: medecolab@inbox.ru

The article presents the results of the status of the functional state of the cardiovascular (CVS), central and autonomic nervous systems (CNS and ANS) of the urban suburban and rural adolescents (324, 52 and 67 people) Irkutsk region. Methods age physiology were used. Most of the urban and suburban adolescents is a irregularities of the functional state of the CVS and ANS: autonomic failure (I, II and IV of the type of vegetative regulation), decrease in the rate of analysis and synthesis of information; reducing the functionality of the CNS. All surveyed rural adolescents have: speed of perception and processing of information, corresponding to the age, the average functionality of the CNS, the average type of mobility of nervous processes; the best option autonomic regulation.

Keywords: functional status, cardiovascular system, autonomic nervous system, central nervous system, adolescents, urban, suburban, rural

К настоящему времени очевидным является факт, что влияние химического загрязнения окружающей среды приносит значительный ущерб здоровью населения, в том числе детей и подростков [4]. Для выявления воздействия химического загрязнения окружающей среды на здоровье, как правило, используются показатели заболеваемости, смертности, средней продолжительности жизни, т.е. уже сложившихся клинико-функциональных нарушений. В этих случаях проведенные исследования не позволяют достичь профилактической цели, т.к. вернуть организму исходное функциональное состояние уже не представляется возможным. Более широкие возможности гигиенической науке открывает использование методов возрастной физиологии, основанных на выявлении физиологических критериев вредности [7].

Поскольку рост и развитие организма в детском и подростковом возрасте еще продолжаются, то изменения деятельности функциональных систем при воздействии факторов окружающей среды обнаруживаются в первую очередь у детей и подростков. Обеспечение адаптивной деятельности в значительной степени реализуется центральной и вегетативной нервной системой, а индикатором компенсаторно-приспособительных возможностей общепризнанно считаются сердечно-сосудистая и нервная системы. Следовательно, наиболее точную информацию о состоянии здоровья подростка можно получить, изучая функциональное состояние перечисленных систем жизнеобеспечения организма.

Цель исследования – оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой, центральной и вегетативной нервной системы у подростков городских, пригородных и сельских территорий Иркутской области.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной цели обследовано 443 подростка 11–17 лет, обучающихся в общеобразовательных учреждениях юга Иркутской области. Медико-биологические и социальные критерии включения в обследование: 1, 2 и 2А группы здоро-

вья; родившиеся от 1–2 неосложненной беременности; неотягощенный генетический и перинатальный анамнез; уровень дохода на 1 члена семьи выше прожиточного минимума на момент обследования (в пределах 5200–6700 руб.). Функциональные обследования подростков выполнены в соответствии с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 1983 г., с национальным стандартом ГОСТ-Р 52379–2005 г. и ФЗ № 152 «О персональных данных» (от 27.07.06 г. с изменениями и дополнениями от 19.04.2013 г.). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (закл. № 4 от 14.11.2012 г.).

Группы сформировали по признаку постоянного местожительства: 1 группа наблюдения – 324 подростка, проживающих в г. Ангарске – промышленном городе с очень высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха (ИЗА = 17,5); 2 группа наблюдения – 52 подростка сельского населенного пункта, расположенного в пригородной зоне г. Ангарска с повышенным уровнем загрязнения атмосферного воздуха (ИЗА = 6,7); группа контроля – 67 подростков, проживающих в селе с низким уровнем загрязнения атмосферного воздуха (ИЗА = 4,4), удаленных от источников техногенного загрязнения окружающей среды.

Адаптированность сердечно-сосудистой системы (ССС) подростков оценивали по комплексу показателей, рассчитываемых по данным измерения длины и массы тела, систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания (ЧД). Использовали: индекс Робинсона (ИР); коэффициент экономизации кровообращения (КЭК) и коэффициент выносливости (КВ); индекс функциональных изменений (ИФИ).

ИР рассчитывали по формуле:
ИР = ЧСС×(САД)/100. Величину ИР оценивали по шкале значений, утв. пр. Минздрава РФ и Минобразования РФ от 30.06.1992 г. № 186/272. Расчет КЭК проводили по формуле: КЭК = (САД – ДАД)×ЧСС. В норме значение данного коэффициента приближается к 2600.

Коэффициент выносливости рассчитывали по формуле: КВ = (ЧСС×10)/100. Данный показатель характеризует способность сердечно-сосудистой и дыхательной систем противостоять утомлению во время мышечной активности. Расчет ИФИ проводили по формуле: ИФИ = (0,011×частота пульса) + (0,014×систолическое артериальное давление) + (0,008×диастолическое артериальное давление) + (0,014×возраст) + (0,009×масса тела) – (0,009×длина тела) – 0,27. Значения ИФИ оценивали согласно градациям (по Р.М. Баевскому, 1987).

Функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) исследовали методом кардиоинтервалографии с помощью автоматизированного комплекса «ВНС-микро-3» (Компания «Нейрософт, г. Иваново). ЭКГ-сигнал регистрировали в состоянии покоя, в условиях, соответствующих требованиям Международных стандартов (1996). Преобладающий тип вегетативной регуляции (ВР) сердечного ритма определяли по классификации Н.И. Шлык (2003, 2009): I тип регуляции (индекс напряжения (ИН) > 100, мощность спектра в диапазоне очень низких частот, мс^2 (VLF) > 240) – умеренное преобладание центральной регуляции сердечного ритма; II тип регуляции (ИН > 100, VLF < 240) – выраженное преобладание симпатической регуляции сердечного ритма; III тип регуляции (100 > ИН > 25, VLF > 240) – умеренное преобладание автономной регуляции сердечного ритма; IV тип регуляции (ИН < 25, VLF > 500; общая мощность спектра, мс^2 (TP) > 8000–10000) – выраженное преобладание автономной регуляции сердечного ритма [6].

Оценку функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) проводили с помощью простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) на приборе «НС-Психотест» (компания «Нейрософт», г. Иваново, Россия). Для оценки функционального состояния ЦНС использовали показатели времени реакции и критерии Зимкиной-Лоскутовой (1978): функциональный уровень системы (ФУС, у.е.), устойчивость системы (УС, у.е.), уровень функциональных возможностей (УФВ, у.е.). Полученные результаты оценивали по НСФТ 010999.001 МУ [2].

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета стандартных статистических программ Microsoft Excel. В зависимости от нормальности распределения (оценивали по критерию проверки на симметричность) использовали параметрические (частоту явления на 100 обследованных и ошибку показателя (P ± p)) и непараметрические (медиана, 1 и 3 квартили [Me/Q_1 – Q_3)]) методы. Различия между показателями оценивали при нормальном распределении – по критерию t-Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – по критерию Ван дер Вардена. Различия считали статистически значимыми при p < 0,016 (с поправкой Бонферрони).

Результаты исследования и их обсуждение

Гендерные различия изучаемых показателей среди обследованных подростков не выявлены, поэтому анализ полученных данных выполнен без учета половой принадлежности.

В результате комплексной оценки систолической работы сердца и функционального состояния сердечно-сосудистой системы по показателю ИР установлено, что у всех обследованных подростков функциональные возможности сердечно-сосудистой системы снижены относительно нормального уровня. Проведена оценка распределения подростков в зависимости от уровня ИР. Доля лиц с *отличным и хорошим уровнем функционального состояния ССС* составила среди городских подростков – 43,8 ± 2,8 %, подростков пригородного поселка – 31,4 ± 6,4 %, сельских подростков – 54,2 ± 6,1 %. Отмечено, что доля лиц с *недостаточными функциональными возможностями ССС* преобладала среди подростков пригородного поселка – 50,9 ± 6,9 %. Среди городских и сельских подростков лица с недостаточными функциональными возможностями встречались в 1,4 и 2,4 раза реже (36,1 ± 2,7 % и 20,8 ± 4,9 % соответственно). Обращает

на себя внимание тот факт, что доля лиц с *признаками нарушения и непосредственно нарушением деятельности ССС* (согласно значениям ИР) среди обследованных подростков не имела статистически значимых различий (1-я группа – 20,1 ± 2,2 %, 2-я – 17,7 ± 5,3 % и 3-я – 25 ± 5,3 %). Медиана значений КЭК у обследованных подростков превышала значение условной нормы. При этом отмечено, что КЭК находится в пределах нормы у 30,2 ± 2,5 % городских подростков, 17,6 ± 5,3 % подростков пригородного поселка, 20,8 ± 4,9 % сельских подростков. Общепризнано, что КЭК отражает затраты организма на передвижение крови в сосудистом русле. Соответственно, чем больше величина КЭК, тем больше расходуется резервов ССС. Также доказано, что, чем больше значение ИР, тем большую работу производит сердечная мышца (табл. 1).

Представляет интерес оценка КВ у обследованных подростков. Величина медианы КВ у подростков, независимо от территории проживания, указывает на ослабление сердечной деятельности. При этом доля лиц с оптимальным уровнем сердечной деятельности составила у сельских подростков – 39,6 ± 5,9 %, у городских подростков и подростков пригородного поселка – 26,2 ± 2,4 % и 21,6 ± 5,7 % соответственно.

Сравнительная оценка ИФИ показала, что независимо от условий проживания, среди обследованных подростков преобладают лица с удовлетворительными адаптивными возможностями. Среднегрупповой показатель составил: у городских подростков – 70,7 ± 2,5 %, подростков пригородного поселка – 62,9 ± 9,3 %, сельских подростков – 81,2 ± 5,6 %. Максимальная доля лиц с напряжением механизмов адаптации отмечена среди подростков пригородного поселка (37,4 ± 9,3 %), городских подростков (29,3 ± 2,5 %), а минимальная – у сельских подростков (18,8 ± 5,6 %).

Учитывая, что информативным признаком ухудшения здоровья и снижения адаптивных возможностей организма является нарушение вегетативной регуляции сердечного ритма [1], представляет интерес распределение типов ВР сердечного ритма в группах обследованных подростков. Установлено, что у подростков всех трех групп преобладал оптимальный вариант вегетативной регуляции (III тип). Однако доля лиц с III типом ВР среди подростков пригородной территории в 1,4 и 1,5 раза меньше, чем в группах городских и сельских подростков. Доля лиц с выраженным преобладанием автономной регуляции (IV тип ВР) у подростков пригородного поселка превышает значения показателя среди городских и сельских подростков в 1,8 и 1,6 раза соответственно. Подростки с нарушениями ВР I и II типа выявлены во всех группах обследованных. Изменения в функционировании ВНС при I типе ВР, заключающиеся в умеренном преобладании симпатической и центральной регуляции сердечного ритма, выявлены у городских подростков и подростков пригородного поселка в 2,4 и 3,9 раза чаще, чем у сельских подростков. Отмечено, что доля лиц с II типом ВР, характеризующегося преобладанием центральной регуляции над автономной и функциональным напряжением деятельности регулирующих систем организма, среди городских и сельских подростков в 1,8 и 1,3 раза больше, чем среди подростков пригородного поселка (табл. 2).

Проведена сравнительная оценка показателя времени ПЗМР, который отражает интенсивность процессов восприятия информации и аналитико-синтезирующую функцию высших отделов нервной системы. Выявлено, что у городских подростков значение времени ПЗМР превышает величину показателя у подростков пригородного поселка в 2,2 раза, у сельских подростков – в 2,3 раза. Кроме того, медиана показателя времени реакции у городских подростков в 2,1 раза превышает показатель возрастной нормы. Установленный факт свидетельствует о снижении у городских подростков скорости восприятия и обработки информации, принятия решений. Показатель времени ПЗМР позволяет также оценивать подвижность нервных процессов. Величина анализируемого показателя у городских подростков указывает на ярко выраженную инертность нервных процессов. Тогда как у сельских подростков и подростков пригородного поселка значение времени реакции соответствует возрастной норме и среднему уровню подвижности нервных процессов (табл. 3).

Выполнение ПЗМР позволило оценить уровень функционального состояния по критериям Т.Д. Лоскутовой. Установлено, что у городских подростков он снижен по показателям ФУС, УР, УФВ. Уровень функциональных возможностей является проявлением адаптивной реакции организма, заключающейся в способности ЦНС индивидуума формировать в соот-

ветствии с задачей функциональную систему и удерживать ее продолжительное время. Сочетание низкой скорости реакции и ярко выраженной инертностью нервных процессов с низким уровнем функциональных возможностей указывает на рассогласование взаимоотношений между центрами зрительного и моторного анализаторов. У подростков пригородного села и сельских подростков анализируемые показатели находились в пределах условной нормы.

Проведенное исследование показало, что у значительной части обследованных подростков независимо от места жительства наблюдается снижение аэробных возможностей (согласно значениям ИР). При этом реализация центрального кровообращения осуществляется за счет повышенного расходования резервов организма (по данным КЭК), что сопровождается ослаблением сердечной мышцы (по величине КВ). Тем не менее в большинстве случаев функциональное состояние ССС подростков объясняется особенностями возрастного периода и характеризуется удовлетворительным состоянием компенсаторно-приспособительных возможностей. Обращает на себя внимание, тот факт что, напряжение адаптивных механизмов является компенсированным у 25 ± 2,4% городских подростков, 21,7 ± 5,7% – подростков пригородного поселка, 14,7 ± 4,3% – сельских подростков. Вместе с тем нами выявлено, что высокий уровень химической ингаляционной нагрузки, характерной для промышленных городов и сельских населенных пунктов, расположенных в зоне влияния крупных индустриальных объектов, снижает уровень здоровья подрастающего поколения. Доля лиц с неудовлетворительным функциональным состоянием, сопровождающимся напряжением адаптивных механизмов среди подростков пригородного поселка в 3,7–3,8 раза больше, чем у городских и сельских подростков. Явления функциональной недостаточности более выражены у городских подростков и подростков пригородного села. У сельских подростков выявлены более высокие компенсаторные возможности ССС, что согласуется с исследованиями Суетновой Ю.Ю., Сетко Н.П. [5]. Особенностями вегетативной регуляции у подростков городской и пригородной территорий является более значительная, чем у сельских подростков, доля лиц с I и II типом ВР. Таким образом, у городских подростков и подростков пригородного поселка чаще, чем среди сельских подростков, встречаются лица с признаками нарушения деятельности ССС в сочетании с вегетативной недостаточностью. Полученные нами результаты корреспондируют с данными, представленными в работах Михайловой С.В. [3].

Таблица 1

Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы подростков

Группы обследованных подростков	Me/(Q_1–Q_3), нормальные значения			
	ИР (70–84 у.е.)	КЭК (2500–3000 у.е.)	КВ (12,8–14,8 у.е.)	ИФИ (2,1 и <)
1 – город	86,2/(73,2–88,4)	3040/(2950–3120)	19,6/(18,5–20,4)	1,93/(1,85–1,98)
2 – пригород	86,9/(72,5–89,1)	3168/(3025–3250)	19,8/(18,9–21)	1,98/(1,84–2,01)
3 – село	76,6/(74,2–78,5)	2945/(2850–3080)	19,1/(18,7–19,9)	1,87/(1,77–1,95)

Таблица 2

Частота типа вегетативной регуляции у подростков (на 100 обследованных, P ± p)

Тип регуляции	1 – город	2 – пригород	3 – село	Достоверность различий по Стьюденту
I тип	7,1 ± 1,4	11,5 ± 4,4	2,9 ± 2,1	$p < 0,001^{1–3}$ $p < 0,001^{2–3}$
II тип	8,2 ± 1,6	3,6 ± 3,5	4,5 ± 2,5	$p < 0,001^{1–2}$ $p < 0,001^{1–3}$
III тип	68,5 ± 2,7	50,0 ± 9,4	74,7 ± 5,3	–
IV тип	15,7 ± 2,1	28,6 ± 8,5	17,9 ± 4,7	–

Таблица 3

Показатели простой зрительно-моторной реакции у подростков [Me/Q_1–Q_3)]

Показатель	1 – город	2 – пригород	3 – село	Достоверность различий по критерию Ван дер Вардена
Время ПЗМР, мс	509/(490-520)	227/(214–247)	218/(208–233)	$p < 0,001^{1-2}$ $p < 0,001^{1-3}$
ФУС, у.е.	2,7/(2,4–3,1)	4,2/(3,9–4,6)	4,5/(4,1–4,6)	$p < 0,001^{1-2}$ $p < 0,001^{1-3}$
УР, у.е.	1,0/(0,7–1,2)	1,7(1,4–2,3)	1,9/(1,6–2,2)	
УФВ, у.е.	1,7/(1,5–2,2)	3,3/(2,9–3,6)	3,7/(3,2–3,8)	$p < 0,001^{1-2}$ $p < 0,001^{1-3}$

Выводы

1. Установлено, что функциональное состояние ССС подростков является удовлетворительным. Лица с неудовлетворительным функциональным состоянием ССС и напряжением адаптивных механизмов чаще встречаются среди подростков городской и пригородной территорий.

2. Деятельность ВНС большинства подростков осуществляется по оптимальному типу вегетативной регуляции. Подростков с нарушениями вегетативной регуляции среди подростков города и пригородного села в 2 раза больше по сравнению с сельскими подростками.

3. Функциональные возможности ЦНС подростков пригородной и сельской территорий соответствуют возрастной норме. У городских подростков выявлено снижение функционального состояния ЦНС, проявляющееся снижением скорости времени реакции и инертностью нервных процессов.

Список литературы

1. Влияние тревожности на функционирование кардиореспираторной системы / Д.А. Димитриев, Е.В. Саперова, А.Д. Димитриев, Ю.Д. Карпенко // Физиология человека. – 2014. – № 4. – С. 91–98.

2. Мантрова И.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике / И.Н. Мантрова. – Иваново: ООО «Нейрософт», 2008. – 216 с.

3. Михайлова С.В. Особенности морфофункциональной адаптации сельских и городских школьников Нижегородской области в современных условиях // Современные научные исследования и инновации. 2013. № 12 [Электронный ресурс]. URL: http://web.snauka.ru/issues/2013/12/30067 (дата обращения: 09.12.2014).

4. Рахманин Ю.А., Синицына О.О. Состояние и актуализация задач по совершенствованию научно-методологических и нормативно-правовых основ в области экологии человека и гигиены окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2013. – № 5. – С. 4–11.

5. Суетнова Ю.Ю., Сетко Н.П. Особенности функционального состояния организма городских и сельских подростков // Вестник Оренбургского государственного учниверситета. – 2006. – № 12. – С. 197–200.

6. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: «Удмуртский университет», 2009.

7. Экологическая зависимость физиологических функций человека: научное издание / Л.К. Добродеева и др. – Архангельск: изд-во АГТУ, 2007.

References

1. Vlijanie trevozhnosti na funkcionirovanie kardiorespiratornoj sistemy / D.A. Dimitriev, E.V. Saperova, A.D. Dimitriev, Ju.D. Karpenko // Fiziologija cheloveka. 2014. no. 4. pp. 91–98.

2. Mantrova I.N. Metodicheskoe rukovodstvo po psihofiziologicheskoj i psihologicheskoj diagnostike / I.N. Mantrova. Ivanovo: OOO «Nejrosoft», 2008. 216 p.

3. Mihajlova S.V. Osobennosti morfofunkcional'noj adaptacii sel'skih i gorodskih shkol'nikov Nizhegorodskoj oblasti v sovremennyh uslovijah // Sovremennye nauchnye issledovanija i innovacii. 2013. no. 12 [Jelektronnyj resurs]. URL: http://web.snauka.ru/issues/2013/12/30067 (data obrashhenija: 09.12.2014).

4. Rahmanin Ju.A., Sinitsyna O.O. Sostojanie i aktualizacija zadach po sovershenstvovaniju nauchno-metodologicheskih i normativno-pravovyh osnov v oblasti jekologii cheloveka i gigieny okruzhajushhej sredy // Gigiena i sanitarija. 2013. no. 5. pp. 4–11.

5. Suetnova Ju.Ju., Setko N.P. Osobennosti funkcional'nogo sostojanija organizma gorodskih i sel'skih podrostkov // Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo uchniversiteta. 2006. no. 12. pp. 197–200.

6. Shlyk N.I. Serdechnyj ritm i tip reguljacii u detej, podrostkov i sportsmenov. Izhevsk: «Udmurtskij universitet», 2009.

7. Jekologicheskaja zavisimost' fiziologicheskih funkcij cheloveka: nauchnoe izdanie / L.K. Dobrodeeva i dr. Arhangel'sk: izd-vo AGTU, 2007.

УДК 615

ИЗМЕНЕНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С МЕКСИКОРОМ

[1]Парфёнова М.А., [2]Бобынцев И.И., [2]Силина Л.В., [1]Хайрутдинов В.Р.

[1]ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: urenkovamaya@rambler.ru;

[2]ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», Курск, e-mail: bobig@mail.ru

У больных псориазом в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия напряжения I–II ФК) исследовали влияние препарата мексикор на уровни тревожности и депрессии после приема внутрь по 100 мг 3 раза в сутки в течение 21 дня. До начала лечения больные имели повышенные уровни тревожности и депрессии. Стандартная терапия не оказывала влияния на личностную тревожность, но вызывала достоверное снижение показателей реактивной тревожности. Комплексная терапия с мексикором сопровождалась снижением уровня реактивной тревожности и депрессии, чем при стандартном лечении. При этом наиболее значимые изменения выявлены в когнитивно-афферентной шкале: усредненные значения субшкал уменьшились на 56–81% и в ряде случаев (ощущение невезучести, самоотрицание, самообвинение, наличие суицидальных мыслей) достигли статистически значимых различий с показателями больных, получавших только стандартное лечение.

Ключевые слова: псориаз, ишемическая болезнь сердца, мексикор, тревога, депрессия

ESTIMATES OF CHANGES IN PSYCHOEMOTIONAL STATUS PATIENTS WITH PSORIASIS ACCOMPANIED WITH CORONARY HEART DISEASE COMPLEX THERAPY WITH MEXICOR

[1]Parfenova M.A., [2]Bobyntsev I.I., [2]Silina L.V., [1]Khairutdinov V.R.

[1]FGBVOU VPO «Military Medical Academy C.M. Kirov» Russian Defense Ministry, St. Petersburg, e-mail: urenkovamaya@rambler.ru;

[2]GBOU VPO «Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia», Kursk, e-mail: bobig@mail.ru

In patients with psoriasis in combination with coronary artery disease (stable exertional angina FC I–II) examined the effect of the mexicor levels of anxiety and depression after ingestion of 100 mg 3 times a day for 21 days. Prior to treatment, patients had elevated levels of anxiety and depression. Standard therapy had no effect on personal anxiety, but caused significantly decreased-set indicators reactive anxiety. Combined therapy with Mexicor accompanied by significantly greater decrease in the level of reactive anxiety and depression than the standard treatment. The most significant changes were found in cognitive-afferent scale: average values subscales decreased by 56–81 % and in some cases (the feeling of bad luck, self-denial, self-blame, the presence of sui tsidalnyh thoughts) reached a significant difference with the performance of patients who received only the standard treatment.

Keywords: psoriasis, coronary heart disease, mexicor, anxiety, depression

В настоящее время хорошо известно, что у больных псориазом развиваются серьезные нарушения психоэмоционального состояния, которые, в свою очередь, оказывают негативное влияние на течение псориаза [1, 5]. Для пациентов с распространенным псориазом в период обострения характерен тревожно-неврастенический тип отношения к болезни, характеризующийся беспокойством и мнительностью, уверенностью в неэффективности лечения, вспышками раздражения. У мужчин при этом отмечается повышенная эмоциональная напряженность, неустойчивость, депрессивные тенденции, соматизация тревоги. Для женщин характерны аналогичные тенденции, однако более часто регистрируются аутизация, непрактичность, субъективизм. Отмечено, что в ряде случаев проявления псориаза могут значительно уменьшаться или полностью исчезать без проведения специфической терапии на фоне лечения психотропными средствами, улучшающих психическое состояние больных [4, 6]. Для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) также характерны состояния, сопровождающиеся повышенной тревожностью и склонностью к депрессии.

В то же время известно, что мексикор, используемый в терапии ИБС, обладает ноотропными свойствами, предупреждает и уменьшает нарушения памяти и процессов обучения, возникающие при легких и умеренных когнитивных расстройствах различного генеза, оказывает антиоксидантное действие, повышает концентрацию внимания и работоспособность, проявляет селективное, не сопровождающееся седацией и миорелаксацией, анксиолитическое действие, устраняет тревогу, страх, напряжение, беспокойство, ускоряет адаптацию и улучшает эмоциональный статус [3].

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования являлась оценка уровней тревожности и депрессии у больных псориазом в сочетании с ИБС на фоне комплексной терапии с мексикором.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено с участием 93 больных псориазом в сочетании с ИБС, которым проводилось амбулаторное или стационарное лечение с последующим диспансерным наблюдением в течение одного года.

Критериями включения в группу исследования являлись: наличие бляшечного псориаза в стадии прогрессирования; ИБС (стабильная стенокардия напряжения I–II ФК); возраст пациентов от 45 до 65 лет; рецидивы псориаза не менее двух раз в год; индекс PASI более 5 баллов, но менее 30 баллов; отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии; подписание информированного согласия. Критерием исключения являлось отсутствие хотя бы одного из критериев включения.

Все пациенты были разделены на две группы, рандомизированные по следующим стратификационным критериям: пол, возраст, психоэмоциональные характеристики. Пациенты получали лечение в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным псориазом, а также стандартом оказания медицинской помощи больным ИБС.

Первая группа (40 человек) являлась контрольной и получала стандартное лечение. Во второй группе (53 человека) наряду со стандартной терапией применялся препарат мексикор. Длительность лечения составила 21 день. Оценка психоэмоционального статуса в обеих группах проводились до начала терапии и по ее окончании.

В работе нами был использован препарат «Мексикор» (ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко», Москва), который назначали внутрь по 100 мг (1 капсула) 3 раза в сутки – в дозе, рекомендованной производителем для достижения его антиоксидантного, ноотропного и нейропротективного действия.

Для определения психоэмоциональных особенностей больных использовали шкалу реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина. Результаты оценивали в следующей градаци: 20–30 баллов – низкая тревожность; 31–44 – средняя; 45–80 – высокая.

Оценку уровня депрессии проводили с использованием шкалы Бека. При интерпретации суммарного балла по шкале ориентировались на следующие критерии: 0–9 – отсутствие депрессивных симптомов, 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16–19 – умеренная депрессия, 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести), 30–63 – тяжелая депрессия. Шкала Бека включает в себя когнитивно-афферентную субшкалу, которая предназначена для оценки выраженности депрессии у тех пациентов, вегетативные и соматические симптомы которых могут послужить причиной для завышенной оценки депрессии, и субшкалу для оценки соматических проявлений депресии.

Достоверность различий исследованных показателей определяли с использованием парного и непарного t-критерия Стьюдента и z-критерия разности долей.

Результаты исследования и их обсуждение

Все 93 пациента завершили лечение. В течение всего периода исследования дестабилизции стенокардии не было зарегистрировано, в связи с чем коррекция назначенной фармакотерапии ИБС не проводилась. Как видно из табл. 1, на момент поступления на стационарное лечение в группе, получавшей стандартную терапию, 11/40 (27 %) пациентов имели средний уровень, 29/40 (73 %) пациентов – высокий уровень реактивной тревожности. В группе, получавшей комплексное лечение с мексикором, было отмечено следующее распределение по значению уровня тревожности: у 1/53 (2 %) больного наблюдалась низкая тревожность, у 15/53 (28 %) – средний уровень тревожности, а у 37/53 (70 %) обследуемых – высокий. В целом уровни реактивной тревожности на момент поступления на стационарное лечение в обеих клинических группах имели сходный характер.

По окончании лечения в группах наблюдалось значительное снижение количества больных с высоким уровнем реактивной тревожности и увеличение доли пациентов с ее низкими значениями. Однако статистически значимых различий между группами при этом не наблюдалось.

Таблица 1

Распределение больных в клинических группах в зависимости от уровня реактивной тревожности

Уровень тревожности	Стандартная терапия, абс. (отн., %)		Стандартная терапия + мексикор, абс. (отн., %)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Низкий	0 (0)	24 (60)*	1 (2)	35 (66)*
Средний	11 (27)	15 (37)	15 (28)	17 (32)
Высокий	29 (73)	1 (3)*	37 (70)	1 (2)*
Всего	40 (100)		53 (100)	

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения.

Абсолютные средние значения шкал тревожности и депрессии (табл. 2) до начала лечения в обеих исследуемых клинических группах были на достаточно высоком уровне.

По окончании лечения в обеих группах наблюдалось значительное снижение уровней реактивной тревожности. Так, у больных, получавших только стандартную терапию, в сравнении с показателями при поступлении в стационар было отмечено статистически значимое снижение ее уровня на 43%. Лечение с мексикором способствовало еще большему снижению данного показателя, которое достигало 55% ($p < 0,05$). Уровень реактивной тревожности после лечения с мексикором был на 17% ниже, чем в группе сравнения, различия были статистически достоверны. По окончании терапии в обеих группах было отмечено незначительное снижение средних значений личностной тревожности, которое ни в одной из групп не достигало статистически значимых различий. При поступлении на стационарное лечение в обеих группах у пациентов преобладали высокие уровни личностной тревожности, свидетельствующие о том, что эта характеристика является устойчивой чертой темперамента больных псориазом и ИБС. По окончании лечения в обеих клинических группах отмечалось небольшое уменьшение доли больных с высоким уровнем личностной тревожности, которое не достигало статистически значимых различий в сравнении с показателями при поступлении в стационар. Существенных различий между группами при этом также не наблюдалось. Исходно повышенные абсолютные средние значения уровня депрессии в обеих клинических группах по окончании лечения значительно снижались. Так, в группе, получавшей стандартную терапию, уровень депрессии снизился на 61,6% ($p < 0,01$), а после лечения с мексикором – на 71,2% ($p < 0,01$), а его значения были на 24% ($p < 0,05$) ниже, чем после стандартной терапии.

Как видно из рис. 1, по окончании лечения в обеих группах было отмечено статистически значимое уменьшение всех значений когнитивно-афферентной субшкалы. При этом наиболее выраженное снижение наблюдалось у пациентов, получавших комплексную терапию с мексикором: усредненные значения субшкал уменьшились на 56–81% и в ряде случаев (ощущение невезучести, самоотрицание, самообвинение, наличие суицидальных мыслей) достигали статистически значимых различий с показателями больных, получавших только стандартное лечение.

Анализ компонентов субшкалы соматического проявления депрессии (рис. 2) показал их достоверное снижение после проведенного лечения в обеих группах в сравнении с их исходными значениями при поступлении в стационар. Однако при этом сохранялись повышенные значения в сравнении с нормативными значениями по показателям «пессимизм», «дисморфофобия», «трудности в работе», «озабоченность состоянием здоровья», «потеря сексуального влечения». Сравнение данных показателей между исследованными группами после лечения статистически значимых различий не выявило, что свидетельствует об отсутствии влияния на них мексикора.

Описанные сдвиги согласуются с характером распределения пациентов в клинических группах по уровню проявления депрессии (табл. 3).

Таблица 2

Показатели реактивной и личностной тревожности и уровня депрессии у больных псориазом с ИБС (M ± m)

Показатель / Группа	Реактивная тревожность		Личностная тревожность		Шкала депрессии Бека,	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Стандартное лечение (n = 40)	52,2 ± 4,1	28,5 ± 1,6*	58,27 ± 5,9	52,87 ± 4,1	31,8 ± 2,16	12,2 ± 1,3*
Стандартное лечение + мексикор (n = 53)	52,3 ± 3,2	23,6 ± 0,9*, 1	59,72 ± 4,8	52,51 ± 4,0	32,1 ± 1,3	9,23 ± 0,6*, 1

Примечание. (M ± m) – средняя арифметическая ± среднее квадратическое отклонение, * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения, 1 – $p < 0,05$ в сравнении с показателями больных, получавших стандартное лечение.

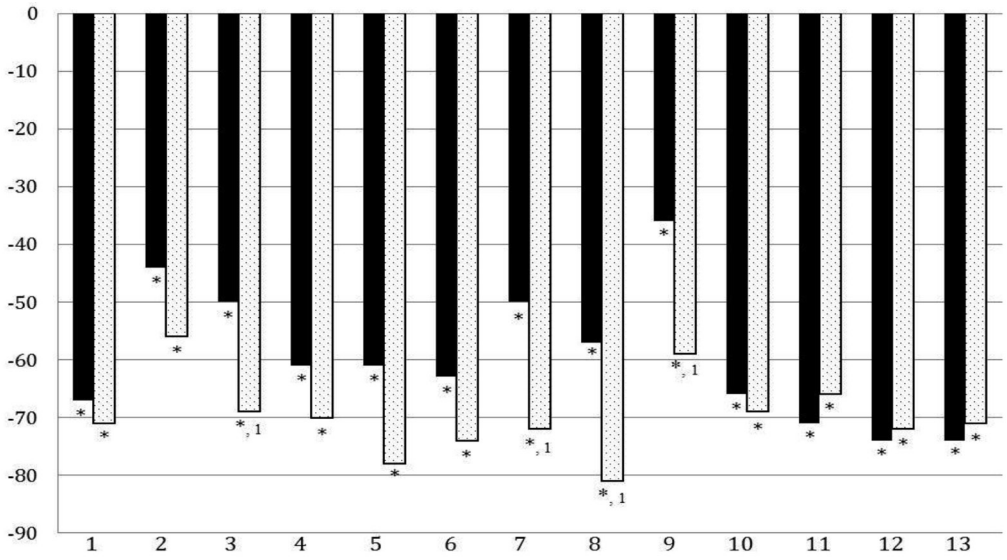


Рис. 1. Изменение когнитивно-афферентных показателей депрессии (субшкалы с 1 по 13). Столбики: изменение значений индекса после стандартного лечения (темные) и стандартного лечения с мексикором (светлые) в процентах по отношению к их величинам до лечения. Примечание. 1 – печаль, 2 – пессимизм, 3 – ощущение невезучести, 4 – неудовлетворенность собой, 5 – чувство вины, 6 – ощущение наказания, 7 – самоотрицание, 8 – самообвинение, 9 – наличие суицидальных мыслей, 10 – плаксивость, 11 – раздражительность, 12 – чувство социальной отчужденности, 13 – нерешительность

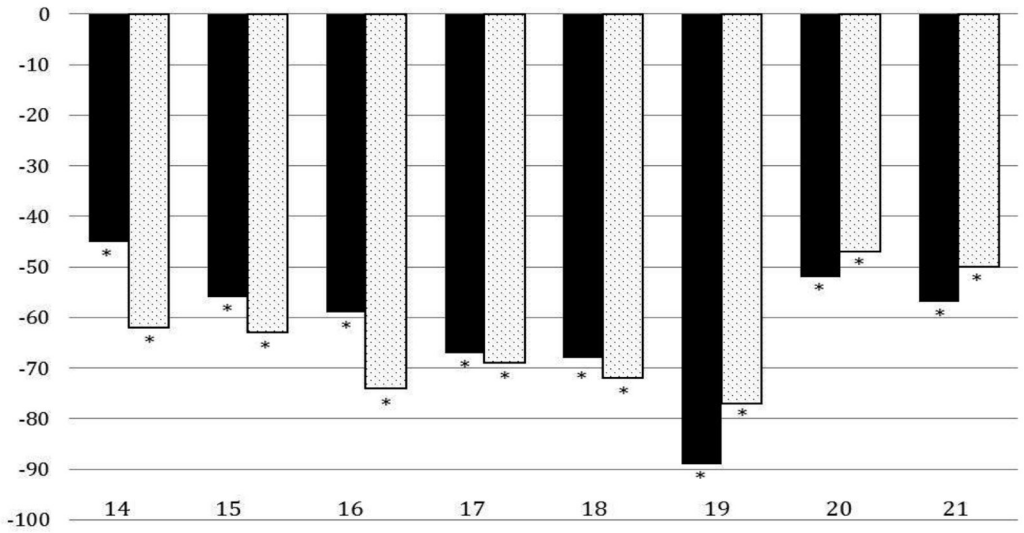


Рис. 2. Изменение показателей соматического проявления депрессии (субшкалы с 14 по 21). Обозначения те же, что на рис. 1. Примечание. 14 – дисморфофобия, 15 – трудности в работе, 16 – бессонница, 17 – утомляемость, 18 – потеря аппетита, 19 – потеря веса, 20 – озабоченность состоянием здоровья, 21 – потеря сексуального влечения

На основании данных психоэмоционального исследования можно заключить, что включение мексикора в комплексную терапию больных псориазом в сочетании с ИБС сопровождалось более выраженным, чем при стандартном лечении, снижением реактивной тревожности и уровня депрессии. Личностная тревожность при этом существенно не изменялась. Вероятно, в основе полученных результатов могут находиться как улучшение общесоматического состояния больных вследствие повышения эффективности проводимой терапии, так и ноотропные эффекты препарата.

Таблица 3

Распределение больных в клинических группах в зависимости от уровня депрессии

Уровень депрессии	Стандартная терапия, абс. (отн., %)		Стандартная терапия + мексикор, абс. (отн., %)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Отсутствие	0 (0)	19 (47)*	0 (0)	25 (47)*
Легкая	4 (10)	8 (20)	0 (0)	22 (42)*
Умеренная	3 (7)	8 (20)	3 (5)	1 (2)[1]
Выраженная	13 (33)	5 (13)	23 (44)	5 (9)*
Тяжелая	20 (50)	0 (0)*	27 (51)	0 (0)*
Всего	40 (100)		53 (100)	

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения, 1 – $p < 0,05$ в сравнении с показателями больных, получавших стандартное лечение.

Таким образом, исследование психологического статуса больных псориазом в сочетании с ИБС выявило у них высокую частоту тревожных и депрессивных состояний, что можно связать с характеристиками личностного профиля, формирующими повышенную готовность к развитию психосоматических расстройств. При этом необходимо отметить, что тревога и депрессия, ассоциированные с псориазом, по большей части носят нозогенный характер и обусловлены психотравмирующим воздействием и эстетическим дискомфортом, распространенными среди населения представлениями об опасности данного дерматоза, ограничениями, налагаемыми кожным заболеванием на качество жизни [4]. Известно, что качество жизни пациентов, страдающих псориазом, обусловлено не только клиническими проявлениями болезни (тяжесть и распространенность кожного процесса, локализация высыпаний, субъективные симптомы, частота обострений), но и в значительной степени психическим состоянием больных, у которых выявляется высокая распространенность тревоги и депрессии [2]. В связи с этими обстоятельствами полученные в данной работе результаты свидетельствуют о целесообразности включения мексикора в комплексную терапию больных псориазом в сочетании с ИБС не только для цитопротективного и антиоксидантного действия, но и для улучшения их психоэмоционального состояния.

Список литературы

1. Айзятулов Р.Ф. Значение факторов риска в возникновении и течении псориатической болезни / Р.Ф. Айзятулов, В.В. Юхименко // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2001. – № 1. – С. 41–45.

2. Евсевьева М.Е. Применение метаболических препаратов при основной сердечно-сосудистой патологии у больных различного возраста / М.Е. Евсевьева, Г.П. Никулина, М.В. Ростовцева // Поликлиника – 2008. – № 4. – С. 72–75.

3. Клиническая фармакология. Национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 589–596.

4. Павлова О.В. Психосоматические аспекты патогенеза хронических кожных заболеваний / О.В. Павлова // Психол. журн. – 2003. – Т. 24, № 5. – С. 88–94.

5. Якубович А.И. Психосоматические аспекты патогенеза псориаза / А.И. Якубович, Н.Н. Новицкая, Н.И. Баранчук // Сибирский медицинский журн. – 2013. – № 3. – С. 5–8.

6. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis / H.L. Richards [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2005. – Vol. 153, № 6. – P. 1114–1120.

References

1. Ajzjatulov R.F. Znachenie faktorov riska v vozniknovenii i techenii psoriaticheskoj bo-lezni / R.F. Ajzjatulov, V.V. Juhimenko // Vestn. dermatologii i venerologii. 2001. no. 1. pp. 41–45.

2. Evsev'eva M.E. Primenenie metabolicheskih preparatov pri osnovnoj serdechno-sosudistoj patologii u bol'nyh razlichnogo vozrasta / M.E. Evsev'eva, G.P. Nikulina, M.V. Rostovceva // Poliklinika 2008. no. 4. pp. 72–75.

3. Klinicheskaja farmakologija. Nacional'noe rukovodstvo / Pod red. Ju.B. Belousova, V.G. Kukesa, V.K. Lepahina, V.I. Petrova M.: GJeOTAR-Media, 2009. pp. 589–596.

4. Pavlova O.V. Psihosomaticheskie aspekty patogeneza hronicheskih kozhnyh zabolevanij / O.V. Pavlova // Psihol. zhurn. 2003. T. 24, no. 5. pp. 88–94.

5. Jakubovich A.I. Psihosomaticheskie aspekty patogeneza psoriaza / A.I. Jakubovich, N.N. Novitskaja, N.I. Baranchuk // Sibirskij medicinskij zhurn. 2013. no. 3. pp. 5–8.

6. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis / H.L. Richards [et al.] // Br. J. Dermatol. 2005. Vol. 153, no. 6. pp. 1114–1120.

УДК 579.86:615.015.8:615.33 616.71-002.2

ИНДУЦИБЕЛЬНЫЙ ТИП РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛИНДАМИЦИНУ СРЕДИ СТАФИЛОКОККОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Розова Л.В., Годовых Н.В.

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, e-mail: natalia_nvn@mail.ru

При микробиологическом исследовании содержимого ран, свищей у больных хроническим остеомиелитом взято 308 проб, выявлено 230 штаммов различных видов стафилококков. В последнее время, клиндамицин из-за его активного проникновения в ткани, является одним из наиболее эффективных антибиотиков в лечении инфекций, вызванных Staphylococcus aureus. Выявленные чувствительные к клиндамицину стафилококки могут проявить индуцибельную резистентность во время проводимого лечения. Проведено определение индуцибельного типа резистентности к клиндамицину с помощью постановки диско-диффузионого D –теста у стафилококков (29 штаммов), устойчивых к эритромицину и восприимчивых к клиндамицину. Индуцибельный тип резистентности выявлен у 9 (5,2%) штаммов S. aureus и 8 (14,3%) коагулазонегативных стафилококков. За исследуемый период в «РНЦ «ВТО» частота распространения индуцибельного фенотипа устойчивости к клиндамицину среди стафилококков у больных хроническим остеомиелитом составила 7,4%. Для формирования стратегии антибактериальной терапии на региональном уровне необходимо проведение микробиологического мониторинга.

Ключевые слова: индуцибельный тип резистентности, стафилококки, клиндамицин, хронический остеомиелит

THE INDUCIBLE TYPE OF CLINDAMYCIN RESISTANCE AMONG THE STAPHYLOCOCCI ISOLATED FROM PATIENTS WITH CHRONIC OSTEOMYELITIS

Rozova L.V., Godovykh N.V.

FSBI RISC RTO of the RF Ministry of Health, Kurgan, e-mail: natalia_nvn@mail.ru

308 samples were taken, and 230 strains revealed during microbiological investigation of the contents of the wounds, fistulas in patients with chronic osteomyelitis. Recently, Clindamycin due to its active penetration into tissues is one of most efficient antibiotics for treating infections caused by Staphylococcus aureus. The identified Clindamycin-sensitive staphylococci may demonstrate inducible resistance during the treatment being performed. The inducible type of Clindamycin resistance was determined by disco-diffusion D-test of staphylococci (29 strains) resistant to Erythromycin and those sensitive to Clindamycin. The inducible type of resistance revealed in 9 (5,2%) strains of S. aureus, as well as in 8 (14,3%) ones of coagulase-negative staphylococci. The incidence of Clindamycin-resistance inducible phenotype among staphylococci of patients with chronic osteomyelitis at RISC RTO amounted for 7,4% over the period studied. Microbiological monitoring is required in order to develop the strategy of antibacterial therapy at the regional level.

Keywords: inducible type of resistance, staphylococci, Clindamycin, chronic osteomyelitis

Стафилококк признан одним из наиболее распространенных возбудителей различных инфекций человека. Устойчивость к антимикробным препаратам среди стафилококков является растущей проблемой. Это привело к возобновлению интереса к использованию макролидов, линкозамидов и стрептограминов [6, 7]. Макролиды, линкозамиды и стрептограмины были объединены в одну группу (МЛС), это связано с общностью их механизмов действия и резистентности к ним микроорганизмов. Устойчивость к препаратам группы МЛС может быть связана с модификацией мишени действия, их активным выведением и быстрой инактивацией [4].

Наиболее распространенным и клинически важным механизмом резистентности стафилококков является метилирование. Известны два основных типа экспрессии устойчивости, связанной с метилированием: конститутивный и индуцибельный. При конститутивном типе синтез фермента метилазы (соответственно модификация мишени) происходит постоянно и не зависит от внешних условий, и бактерии проявляют перекрестную устойчивость ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограминам. При индуцибельном – фермент синтезируется только в ответ на появление в окружающей среде антибиотиков. Штаммы с индуцибельным характером экспрессии метилаз, устойчивые к 14- и 15-членным макролидам, сохраняют чувствительность к 16 -членным макролидам и стрептограминам [4].

В последнее время, клиндамицин из-за его активного проникновения в ткани, является одним из наиболее эффективных антибиотиков в лечении инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*, особенно кожи и мягких тканей и остеомиелита [8].

Тем не менее выявленные чувствительные к клиндамицину стафилококки могут проявить индуцибельную резистентность во время проводимого лечения. На основании проведенных исследований было сделано заключение, что резистентные к эритромицину и чувствительные к клиндамицину стафилококки в ходе антибиотикотерапии могут приобретать резистентность, что и приводит к неэффективности проводимого лечения. Исходя из этого, возникает необходимость определения индуцибельного типа резистентности к клиндамицину с помощью постановки диско-диффузионого D-теста, для выявления антагонизма между клиндамицином и эритромицином [9, 10].

Цель исследования: выявление частоты встречаемости индуцибельного типа резистентности к клиндамицину среди стафилококков, выделенных у больных хроническим остеомиелитом, леченных в Российском научном центре «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в 2013–2014 гг. При микробиологическом исследовании содержимого ран, свищей у больных хроническим остеомиелитом взято 308 проб и выявлено 230 штаммов различных видов стафилококков. Идентификация бактерий и их антибиотикочувствительность проводилась как в соответствии с общепринятыми рекомендациями, так и при помощи баканализатора «WalkAway-40 Plus» («Siemens»), с использованием коммерческих микротест-систем [1, 2, 3]. Нами проведено определение индуцибельного типа резистентности к клиндамицину с помощью постановки диско-диффузионого D-теста у 29 штаммов стафилококков, устойчивых к эритромицину и восприимчивых к клиндамицину [5].

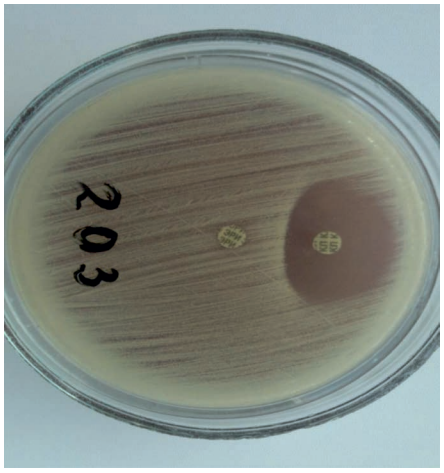


Рис. 1. Д-зона ингибирования вокруг диска с клиндамицином указывает на индуцибельный тип резистентности

Методика постановки D-теста и интерпритация результатов осуществлялась следующим образом: суспензию *Staphylococcus spp.* мутностью 0,5 McFarland наносили на поверхность Мюллера-Хинтон агара в чашке Петри, затем помещали диски с эритромицином (15 мкг) и клиндамицином (2 мкг) на расстоянии между ними 15 мм. После инкубации при 37°С в течение 18–24 часов уплощение зоны (D-образные) вокруг клиндамицина указывало на индуцибельный тип резистентности к клиндамицину (рис. 1). Если D-тест положительный (D^+), то изолят следует считать устойчивым к клиндамицину, если отрицательный (D^-), то чувствительным.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам идентификации установлено, что видовой состав выявленных стафилококков включал: коагулазоположительный вид *S. aureus* – 174 шамма и ряд коагулазонегативных видов (*S. epidermidis, S. hyicus, S. auricularis, S. haemolyticus, S. hominis, S. capitis, S. saprophyticus*) – 56 штаммов. Среди выявленных стафилококков *S. aureus* встречался в три раза чаще (рис. 2).

Рис. 2. Частота выявления Staphylococcus aureus и коагулазонегативных стафилококков из ран и свищей у больных хроническим остеомиелитом

Проведена сравнительная характеристика восприимчивости стафилококков к эритромицину и клиндамицину (рис. 3). Было установлено, что чаще встречаются штаммы, резистентные к эритромицину, причем у метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков (MRCNS) эта разница составляла 36,4%.

Среди метициллинрезистентных штаммов устойчивых к клиндамицину и эритромицину лидирующее положение занимает *S. aureus*, среди метициллинчувствительных – коагулазонегативные стафилококки (CNS).

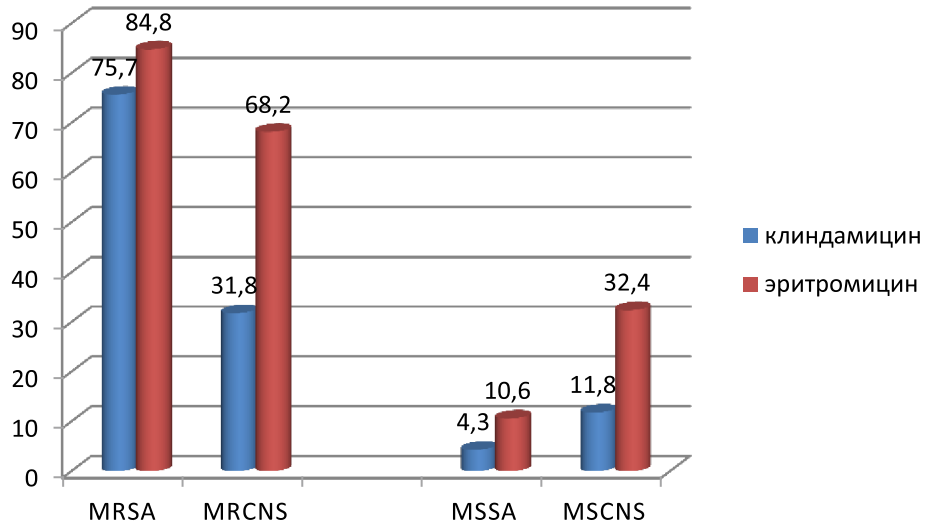


Рис. 3. Сравнительная характеристика резистентности эритромицина и клиндамицина к стафилококкам.
Примечание. MRSA – метициллинрезистентные Staphylococcus aureus, MRCNS – метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки, MSSA – метициллинчувствительные Staphylococcus aureus, MSCNS – метициллинчувствительные коагулазонегативные стафилококки

Сравнение различных типов восприимчивости стафилококка к клиндамицину и эритромицину

ФЕНОТИП (Структура восприимчивости)	*S. aureus*		Коагулазонегативные стафилококки		Всего	
	(n = 174)	(%)	(n = 56)	(%)	(n = 230)	(%)
CL–S, ER–S	130	74,7	29	51,8	159	69,1
CL–R, ER–R	30	17,2	10	17,8	40	17,4
CL–R, ER–S	1	0,6	1	1,8	2	0,9
CL–S (D^-), ER–R	4	2,3	8	14,3	12	5,2
CL–S (D^+), ER–R	9	5,2	8	14,3	17	7,4
Всего	174	100	56	100	230	100

Примечание. CL-S = Клиндамицин чувствительный, CL–R = Клиндамицин резистентный ER–S = Эритромицин чувствительный, ER–R = Эритромицин резистентный, D – тест положительный = (D^+), D – тест отрицательный = (D^-).

Структура восприимчивости стафилококков к клиндамицину и эритромицину рассмотрена в таблице. Как видно из таблицы, одновременно к обеим препаратам проявили чувствительность *S. aureus* – 74,7% и CNS – 51,8%, устойчивость (конститутивный тип резистентности) проявили 17,2% *S. aureus* и 17,8% CNS. На D-тест было исследовано 29 штаммов (*S. aureus* – 13 и CNS – 16), индуцибельный тип резистентности выявлен у 9 (5,2%) и 8 (14,3%) соответственно. Также выявлено по одному штамму стафилококков, резистентных к клиндамицину и чувствительных к эритромицину.

Согласно нашим исследованиям у больных хроническим остеомиелитом выявлен высокий процент штаммов *S. aureus,* чувствительных к эритромицину (75,3%) и клиндамицину (77,0%), индуцибельная резистентность к клиндамицину составила 5,2%. Коагулазонегативные стафилококки были менее чувствительны к эритромицину, чем *S. aureus*, их устойчивость составила 46,6%, чаще проявлялась индуцибельная резистентность к клиндамицину (14,3%).

Заключение

Для принятия соответствующих решений терапии необходимы точные данные чувстви-

тельности выявленных микроорганизмов. Характер резистентности стафилококков к макролидам варьируется в разных регионах. За исследуемый период в «РНЦ «ВТО» частота распространения индуцибельного фенотипа устойчивости к клиндамицину среди стафилококков у больных хроническим остеомиелитом составила 7,4%. D-тест является простым и надежным способом для определения индуцибельной резистентности стафилококков к группе МЛС в обычной микробиологической лаборатории. Для формирования стратегии антибактериальной терапии на региональном уровне необходимо проведение микробиологического мониторинга.

Список литературы

1. Методические рекомендации по микробиологической диагностике раневых инфекций в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота / В.М. Добрынин, И.А. Добрынина, В.В. Кацалуха и др. – СПб. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 1999. – С. 4–62.

2. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ № 535 МЗ СССР. – М., 1985. – 126 с.

3. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания МУК 4. 2. 1890 – 04 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306–359.

4. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. – 2004. – Т. 44. – С. 263–306.

5. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement // Clinical Laboratory Standards Institute. – 2007. – Vol. 2, № 1.

6. Delialioglu N. Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples / Delialioglu N., Aslan G., Ozturk C., Baki V., Sen S., Emekdas G. // Jpn J. Infect Dis. – 2005. – Vol. 58. – P. 104–106.

7. Deotale V. Inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus isolated from clinical samples / Deotale V., Mendiratta D.K., Raut U., Narang P. // Indian J. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 28. – P. 124–126.

8. Drinkovic D. Clindamycin treatment of Staphylococcus aureus expressing inducible clindamycin resistance / Drinkovic D., Fuller E.R., Shore K.P., Holland D.J., Ellis-Pegler R. // J. Antimicrob Chemother. – 2001. – Vol. 48, № 2. – P. 315–316.

9. Feibelcorn K.R., Crawford S.A., McElmeel M.L., Jorgensen J.H. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci / Feibelcorn K.R., Crawford S.A., McElmeel M.L., Jorgensen J.H. // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, № 10. – P. 4740–4744.

10. Sedighi I. D-Test method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* / Sedighi I., Mashouf R.Y., Pak N., Rabiee M.A.S. // Iran J. Pediatr. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 293–297.

References

1. Metodicheskie rekomendacii po mikrobiologicheskoj diagnostike ranevyh infekcij v lechebno-diagnosticheskih uchrezhdenijah armii i flota / V.M. Dobrynin, I.A. Dobrynina, V.V. Kacaluha i dr. SPb. NII jepidemiologii i mikrobiologii im. Pastera, 1999. pp. 4–62.

2. Ob unifikacii mikrobiologicheskih (bakteriologicheskih) metodov issledovanija, primenjaemyh v klinikodiagnosticheskih laboratorijah lechebno-profilakticheskih uchrezhdenij: Prikaz no. 535 MZ SSSR. M., 1985. 126 p.

3. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam: Metodicheskie ukazanija MUK 4. 2. 1890 04 // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija 2004. T. 6, no. 4. pp. 306–359.

4. Sidorenko S.V., Tishkov V.I. Molekuljarnye osnovy rezistentnosti k antibiotikam // Uspehi biologicheskoj himii. 2004. T. 44. pp. 263–306.

5. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement // Clinical Laboratory Standards Institute. 2007. Vol. 2, no. 1.

6. Delialioglu N. Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples / Delialioglu N., Aslan G., Ozturk C., Baki V., Sen S., Emekdas G. // Jpn J. Infect Dis. 2005. Vol. 58. pp. 104–106.

7. Deotale V. Inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus isolated from clinical samples / Deotale V., Mendiratta D.K., Raut U., Narang P. // Indian J. Med. Microbiol. 2010. Vol. 28. pp. 124–126.

8. Drinkovic D. Clindamycin treatment of Staphylococcus aureus expressing inducible clindamycin resistance / Drinkovic D., Fuller E.R., Shore K.P., Holland D.J., Ellis-Pegler R. // J. Antimicrob Chemother. 2001. Vol. 48, no. 2. pp. 315–316.

9. Feibelcorn K.R., Crawford S.A., McElmeel M.L., Jorgensen J.H. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci / Feibelcorn K.R., Crawford S.A., McElmeel M.L., Jorgensen J.H. // J. Clin. Microbiol. 2003. Vol. 41, no. 10. pp. 4740–4744.

10. Sedighi I. D-Test method for detection of inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus / Sedighi I., Mashouf R.Y., Pak N., Rabiee M.A.S. // Iran J. Pediatr. 2009. Vol. 19, no. 3. pp. 293–297.

УДК 616.24-002-085.33/.859:658

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Садова Н.Г., Рассказова В.Н., Джевага А.В., Рассказова М.Е.

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский Государственный медицинский университет Минздрава России», Владивосток, e-mail: tgmu@mail.ru

Проведено исследование особенностей фармакоэкономической характеристики антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии у пациентов, лечившихся в стационаре. Дана оценка рациональности назначения антибактериальной терапии на основании изучения способов назначения антибиотиков, количества получаемых препаратов в зависимости от тяжести состояния пациентов, путей введения, целесообразности, дозировки, кратности введения, токсичности лекарственных средств, среднего показателя рациональности. Показана фармакоэкономическая оценка антибактериальной терапии на условиях анализа обоснования рациональных эмпирических схем антибактериальной терапии в условиях стационара, обеспечивающих оптимальную фармакоэкономическую эффективность.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, рациональность антибиотикотерапии, материальные и нематериальные затраты

IT FEATURES CHARACTERISTICS OF ANTIMICROBIAL THERAPY FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE HOSPITAL

Sadova N.G., Rasskazova V.N., Dzhevaga A.V., Rasskazova M.E.

GBOU VPO «Pacific State Medical University of the Ministry of health of Russia», Vladivostok, e-mail: tgmu@mail.ru

It features characteristics research of antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia in patients, had been treated in hospital. Evaluating the rationality of antibacterial therapy appointments on the basis of the study of how to assign a quantity of drugs, antibiotics, depending on the severity of the patient's condition, routes of administration, dosing, suitability, frequency of drug toxicity, average rationality. Shows the farmakoèkonomics assessment of antimicrobial therapy on a rational basis analysis of empirical patterns of antimicrobial therapy in a hospital environment, ensuring optimum farmakoèkonomics efficiency.

Keywords: community-acquired pneumonia, the rationality of antibiotic treatment, material and non material costs

Важнейшим направлением фармакоэкономических исследований антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии (ВП) является изучение её рациональности [6]. Ориентировочное представление о рациональности антибактериальной терапии (АБТ) может быть получено на основании изучения способов назначения антибиотиков [4, 7]. При этом наиболее важными параметрами являются пути введения антибиотиков (парентеральный и энтеральный), количество получаемых антибиотиков, включая монотерапию и комбинированную АБТ с применением 2–3 антибиотиков одновременно или последовательно [1, 2, 3, 5].

Цель исследования – обосновать рациональность назначения антибиотикотерапии при различной степени тяжести внебольничной пневмонии у пациентов стационара.

Материалы и методы исследования

Основная группа состояла из 75 больных острой внебольничной пневмонией, получающих лечение в стационаре, и 75 репрезентативно выбранных среди жителей г. Владивостока контрольной группы здоровых одного половозрастного состава. Для реализации цели использованы следующие монетарные методы: анализ стоимости болезни (COI – cost of illness); анализ сведения к минимуму издержек (CMA – cost minimization analysis); анализ эффективности затрат (CEA – cost effectiveness analysis); анализ полезности затрат (CUA – cost utility analysis); анализ затрат и результатов (прибыли, выгоды) (CBA – cost benefit analysis). Фармакоэкономическая оценка АБТ включала как входы (затрачиваемые ресурсы), так и выходы (улучшение здоровья). Входы или затраты включали прямые и косвенные издержки и нематериальные или неизмеримые затраты.

Результаты исследования и их обсуждение

Выбор стартовой эмпирической антибактериальной терапии был основан на том, что у госпитализированных пациентов более тяжелое течение внебольничной пневмонии (ВП). В случае тяжелого течения ВП антибактериальную терапию начинали с парентеральных антибиотиков. Через 2–4 дня после нормализации температуры тела, уменьшении интоксикации и симптомов заболевания был возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до заверше-

ния полного курса терапии (категория доказательств B). У госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП назначалось парентеральное применение ампициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Согласно результатам ряда проспективных и ретроспективных исследований наличие в стартовом режиме терапии антибиотика, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания больного в стационаре (категории доказательств B и C) [2]. Это обстоятельство сделало оправданным применение β-лактама у больных ВП в комбинации с макролидом или монотерапии респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

При тяжелой ВП назначение антибиотиков считалось неотложным (категория доказательств B) и отсрочка в их назначении на 4 часа и более могла ухудшить прогноз. Препаратами выбора являлись цефалоспорины III поколения, ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат) или карбапенемы без антисинегнойной активности (эртапенем) в комбинации с макролидами для внутривенного введения (эритромицин, кларитромицин, спирамицин, азитромицин). Из препаратов группы фторхинолонов предпочтение отдавалось респираторным фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин), которые вводились внутривенно.

Ступенчатая антибактериальная терапия ВП осуществлялась двухэтапно: переход на пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Основная цель ступенчатой терапии заключалась в уменьшении длительности парентеральной антибактериальной терапии, что обеспечивало значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности. При переходе с парентерального на пероральный антибиотик использовались следующие критерии: снижение температуры тела до < 37,5 °C при двух измерениях с интервалом 8 часов; уменьшение одышки; отсутствие нарушения сознания; положительная динамика других симптомов заболевания; отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте; согласие (настроенность) пациентов на пероральное лечение. Для ступенчатой терапии использовались амоксициллин/клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин, эритромицин. Критерии эффективности АБТ первоначально оценивались через 48–72 часа после начала лечения: снижение температуры тела, интоксикации и дыхательной недостаточности.

При сохранении высокой лихорадки и интоксикации или прогрессировании симптомов заболевания, лечение считалось неэффективным. В этом случае пересматривалась тактика АБТ. Рекомендации по смене антибиотиков приведены в табл. 1.

Для экономического обоснования рациональных программ антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с ВП оценивали: прямые издержки (расходы); непрямые или косвенные издержки; нематериальные или неизмеримые затраты.

Таблица 1

Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима антибактериальной терапии у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией

Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Ампициллин	Заменить на макролид. При ухудшении состояния заменить на цефалоспорины III поколения, ингибиторозащищенные аминопенициллины + макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы (C. pneumoniae, M. pneumoniae, Legionella spp.), Грам (–) энтеробактерии и S. aureus
Ингибиторозащищенные аминопенициллины	Добавить макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы (C. pneumoniae, M. pneumoniae, legionella spp.)
Цефалоспорины III поколения	Добавить макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы (C. pneumoniae, M. pneumoniae, Legionella spp.)

Таблица 2

Сравнительная оценка «стоимости-эффективности» программ антибиотикотерапии с учетом основных клинических симптомов у пациентов с внебольничной пневмонией ($x \pm m_x$)

Основные показатели эффективности АБТ	Группы обследованных пациентов					
	ВП средней степени тяжести			Тяжелая ВП		
	Основная группа (n = 32)	Группа сравнения (n = 30)	p	Основная группа (n = 33)	Группа сравнения (n = 32)	p
Количество применяемых антибиотиков, шт.	1,12 ± 0,04	1,63 ± 0,09	p < 0,001	1,51 ± 0,08	2,12 ± 0,13	p < 0,001
Средняя продолжительность курса АБТ, дни	6,50 ± 0,31	8,48 ± 0,40	p < 0,001	9,12 ± 0,39	12,81 ± 0,48	p < 0,001
Средняя стоимость курса АБТ, тыс. руб.	1,85 ± 0,09	2,21 ± 0,10	p < 0,01	2,34 ± 0,11	2,85 ± 0,14	p < 0,01
Средний показатель эффективности, баллы	3,85 ± 0,19	3,20 ± 0,15	p < 0,02	3,25 ± 0,16	2,75 ± 0,13	p < 0,02

Примечание. p – степень достоверности различий между показателями в основной группе и группе сравнения у пациентов с внебольничной пневмонией.

В расчет стоимости лечения (прямые расходы) были включены расходы на содержание пациента в лечебном учреждении; расходы на лекарственные препараты; стоимость лабораторного и инструментального обследования; стоимость медицинских процедур (внутримышечных и внутривенных инъекций); затраты, связанные с необходимостью проведения мониторинга при применении данного препарата; стоимость хранения препарата. На основании полученных результатов исследования были разработаны оптимальные программы АБТ в зависимости от степени тяжести ВП. При этом построение программ основывалось на широком спектре антибактериальных средств и рациональном их выборе, использовании ступенчатого принципа АБТ, определении продолжительности курса лечения и расчёте стоимости курса, что позволило оценить стоимость ВП (табл. 2).

В медицинских организациях г. Владивостока, где проводились исследования, использовались следующие средние терапевтические дозы антибактериальных препаратов (табл. 3).

Проведен анализ АБТ в двух группах: основной (1-я программа АБТ) и группе сравнения (2-я программа АБТ).

1-я программа АБТ включала назначение больным респираторных фторхинолонов, ингибиторозащищённых пенициллинов, цефалоспоринов III и IV поколения и ингибиторозащищённых цефалоспоринов, макролидов, в том числе в сочетаниях, а также ступенчатый принцип антибактериальной терапии или монотерапию с учетом степени тяжести пневмонии.

2-я программа АБТ характеризовалась использованием ранних фторхинолонов, карбопенемов, аминопенициллинов, применением нерациональных комбинаций антибиотиков, необоснованным использованием монотерапии.

На основании полученных результатов были разработаны оптимальные программы АБТ в зависимости от степени тяжести ВП. При этом учитывался широкий спектр антибактериальных средств и их рациональный выбор, возможность использования ступенчатого принципа АБТ, продолжительность курса лечения и расчёт его стоимости, что позволило оценить стоимость АБТ внебольничной пневмонии в целом, а также непрямые (косвенные) расходы, понесенные в результате заболевания обществом в целом и пациентом в частности (не входят в затраты здравоохранения). Наиболее полное понятие непрямых расходов включает в себя как расходы общества (потери производства), так и социальные расходы (выплаты пенсий по инвалидности, листам нетрудоспособности, неуплата налогов по болезни). Проведение точной количественной оценки непрямых расходов для каждого пациента без учета этих данных представляло определённые трудности. Имеющиеся в литературе данные по примерному распределению прямых и косвенных затрат в процентах от общих затрат позволило допустить аналогичное распределение их применительно к ВП. В настоящем исследовании исходили из того, что косвенные затраты при ВП составляли 30 % от общих затрат [2, 5].

Нематериальные или неизмеримые затраты представляют собой человеческие факторы, которые нельзя точно количественно измерить. Например, боль и страдания, испытываемые пациентом вследствие самой болезни и проводимого лечения. Для их оценки нами была использована оценка измерения параметра КЖ – болезненных ощущений и страданий. Измеритель имеет 10 шкал от 0 до 10 баллов, 4 градации их оценки: 0 баллов – отсутствие, 1–3 балла – лёгкие, 4–7 баллов – умеренные и 8–10 баллов – тяжёлые болезненные ощущения и страдания.

Каждый пациент субъективно оценивал свои болезненные ощущения и страдания и отмечал их на измерителе. Количественная оценка пациентом этих показателей давала возможность объективизировать нематериальные затраты на лечение.

У обследованных пациентов с ВП были выявлены различные уровни нематериальных (или неизмеримых) затрат как в основных, так и в группах сравнения пациентов со средней и с тяжёлой степенью тяжести ВП (рис. 1).

При средней степени тяжести ВП исходные показатели до АБТ были почти равными и составляли 7,2 ± 0,7 и 7,3 ± 0,7 балла в основной группе и группе сравнения без достоверных различий ($p > 0,5$). После окончания курса лечения эти показатели достоверно снизились в основной группе до 2,8 ± 0,3 балла или в 2,6 раза ($p < 0,001$), а в группе сравнения до 4,8 ± 0,6 балла или в 1,5 раза ($p < 0,001$).

При тяжёлой ВП исходные показатели до АБТ были близкими в пределах 8,8 ± 0,8 балла и 9,0 ± 0,9 балла без достоверных различий ($p > 0,5$). По окончании курса АБТ эти величины достоверно снизились до 3,0 ± 0,3 балла или в 2,9 раза ($p < 0,001$) в основной группе и до 6,0 баллов или в 1,5 раза ($p < 0,01$) в группе сравнения.

Таблица 3

Средние терапевтические дозы основных антибактериальных препаратов, примененных в исследовании

Препарат	Разовая доза	Кратность	Суточная доза	Длительность курса
Аминопенициллины				
Ампициллин	1–2 г	4	4–8 г	5–10 дн
Оксациллин	1–2 г	4	4–8 г	5–10 дн
Ингибиторозащищенные пенициллины				
Амоксициллин/ клавуланат	1,2 г	3-4	3,6–4,8 г	5–10 дн
Ампициллин/ сульбактам	1–2 г	4	4–8 г	5–10 дн
Цефалоспорины II поколения				
Цефотаксин вв вм	0,5–1 г	2–4	1–4 г	5–10 дн
Цефозолин	0,5–1 г	2–4	1–4 г	5–10 дн
Цефалоспорины III поколения				
Цефотаксим	1–2 г	2–3	2–6 г	7–10 дн
Цефтриаксон	1–2 г	1	1–2 г	7–10 дн
Карбапенемы				
Меропенем	0,5 г	3–4	1,5–2 г	5-10 дн
Макролиды				
Джозамицин	0,5–1,0 г	2–3	1–3 г	5–10 дн
Эритромицин	0,5–1,0 г	2–4	1–4 г	7–10 дн
Ранние фторхинолоны				
Ципрофлоксацин	0,4 г	2	0,8	7–10 дн
Респираторные фторхинолоны				
Левофлоксацин	0,5 г	1		7–10 дн
Моксифлоксацин Абактал	0,4 г	1		7–10 дн
Аминоглокозиды				
Амикацин	15–20 мг/кг	1	15–20 мг/кг	3–7 дн

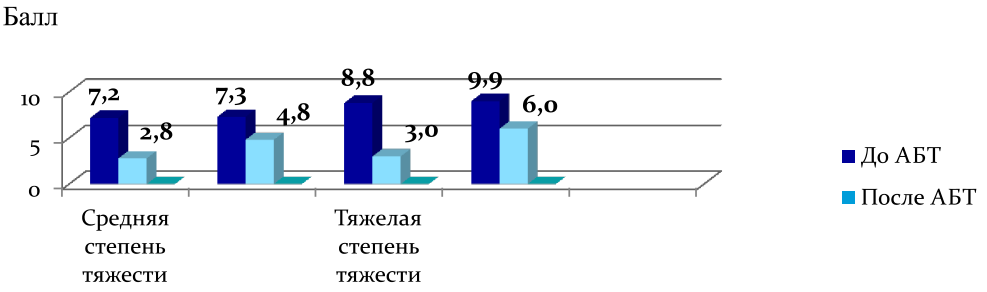


Рис. 1. Уровни нематериальных затрат по оценкам показателей качества жизни до и после антибиотикотерапии при средней и тяжелой степени тяжести внебольничной пневмонии в баллах (– p < 0,05)*

Таблица 4

Частота способов назначения антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии

Пути введения и режим АБТ	Группы обследованных пациентов							
	ВП средней степени тяжести				Тяжелая ВП			
	основная группа n = 32		группа сравнения n = 30		основная группа n = 33		группа сравнения n = 32	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Парентеральный	21	65,6	28	93,3	30	90,9	32	100
Энтеральный	11	34,4	2	6,7	3	9,1	0	0
Монотерапия	29	90	16	53,3	2	6,1	9	28
Комбинированная (2–3 препарата одновременно)	1	3,1	6	20,0	28	84,8	16	50
Комбинированная (2–3 препарата последовательно)	2	6,3	8	26,7	3	9,1±	7	21,9

Примечание. % от общего числа больных в группе.

Рис. 2. Частота применения парентеральной и энтеральной антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии

Таким образом, 1-я программа АБТ при лечении ВП оказала более позитивное влияние на нематериальные затраты.

Частота способов назначения АБТ зависела от характера программы и степени тяжести ВП (табл. 4, рис. 2).

Полученные данные указывали на преимущественно парентеральное введение антибиотиков (93,3–100 %), а в основной группе больных ВП средней степени тяжести соотношение парентерального и энтерального пути введения антибио-

тиков изменилось с увеличением частоты парентерального и уменьшением частоты энтерального пути в 1,9 раза и составило 2:1. Комбинированная АБТ из 2–3 препаратов назначалась преимущественно у пациентов с тяжелой ВП: 84,8 % в основной группе и в 50 % случаев в группе сравнения. При ВП средней степени тяжести комбинированная АБТ с одновременным использованием 2–3 антибиотиков использовалась в 6,4 раза реже в основной группе, чем в группе сравнения.

Оценка рациональности АБТ у больных ВП в случаях эмпирического подхода проводилась по следующим критериям: путь введения препарата (парентерально и энтерально); целесообразность назначения антибиотика с учётом клинико-лабораторных данных; правильность выбора дозировки; кратность введения препарата; токсичность антибиотика.

Предложенный нами средний показатель рациональности (СПР) определялся числом положительных оценок из общего максимально возможного числа (или суммы) оцениваемых критериев в каждой группе обследованных и выражался в процентах. Например, число положительных оценок = 138 в основной группе, сумма оцениваемых критериев в этой группе равнялась 5 критериев×32 пациента = 160, а СПР = 86,2 % (то есть 138 от 160).

В результате проведённых исследований были получены оценки рациональности АБТ с учётом различных критериев в группах сравнения (табл. 5).

Таблица 5

Оценка рациональности антибиотикотерапии внебольничной пневмонии с учетом различных критериев (абс, $p \pm m_p$, %)

Критерии рациональности	ВП средней степени тяжести				Тяжелая ВП			
	основная группа n = 32		группа сравнения n = 30		основная группа n = 33		группа сравнения n = 32	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Путь введения	29	90,6	10	33,3	30	90,9	32	31,2
Целесообразность	30	93,7	9	30	31	93,9	-	31,2
Дозировка	28	87,5	12	40,0	28	84,8	16	34,4
Кратность введения	26	81,2	11	36,6	27	81,8	9	43,7
Токсичность	25	78,1	13	43,3	25	75,7	7	37,5
Средний показатель рациональности (из 150 баллов)	138	86,2	55	36,6	141	85,4	57	35,6

Примечание. % от общего числа больных в группе.

Таблица 6

Оценка рациональности антибиотикотерапии внебольничной пневмонии в зависимости от путей введения и количества получаемых антибиотиков ($p \pm m_p$)

Средний показатель рациональности (СПР)	Группы обследованных больных внебольничной пневмонией			
	ВП средней степени тяжести		Тяжелая ВП	
	основная группа n = 32	группа сравнения n = 30	основная группа n = 33	группа сравнения n = 32
Парентеральная АБТ	89,8 ± 4,4	36,6 ± 1,8*	90,4 ± 4,5	42,4 ± 2,1*
Энтеральная АБТ	96,4 ± 4,6	28,4 ± 1,4*	66,6 ± 3,3	–
Монотерапия	92,6 ± 4,6	46,4 ± 2,2*	5,2 ± 0,2	18,1 ± 0,9*
Комбинированная АБТ (2–3 антибиотика одновременно)	4,5 ± 0,2	16,4 ± 0,8*	90,4 ± 4,5	40,8 ± 2,0*
Комбинированная АБТ (2–3 антибиотика последовательно)	9,2 ± 0,4	12,7 ± 0,6*	10,6 ± 0,5	16,7 ± 0,8*

Примечание. * – достоверность различий между группами ($p < 0,001$).

Оценка рациональности пути введения антибиотика в процессе АБТ позволила установить высокий уровень СРП в основных группах (90,6–90,9%), и значительно меньшие величины СРП – в 2,7–2,9 раза ($p < 0,001$) в группах сравнения (31,2–33,3%).

Критерий целесообразности также был высоким в основной группе (93,7–93,9%) и сниженным в 3 раза в группах сравнения (30,0–31,2%).

Показатель рациональности правильно выбранной дозировки антибиотика был увеличен в основных группах до 84,8–87,5% и снижен в 2,2–2,5 раза в группах сравнения (34,4–40,0%).

Критерий кратности введения препаратов в основных группах достигал 81,2–81,8%, превышая в 1,9–2,2 раза величины в группах сравнения (36,6–43,7%).

Показатели рациональности по критерию токсичности используемого препарата были в 1,8–2 раза выше в основных группах (75,7–78,1%) по сравнению с группами сравнения, в которых этот показатель составлял 35,6–36,6%.

Из представленных данных следует, что 1-я программа АБТ лечения ВП в основных группах оказалась более рациональной по показателю СРП, чем 2-я программа АБТ в группах сравнения, в 1,8–3,1 раза у пациентов со средней степенью тяжести и в 1,9–3 раза у больных с тяжёлой степенью тяжести.

Проведенный анализ оценки рациональности АБТ у больных ВП в зависимости от пути введения антибиотиков (парентеральный и энтеральный) и количества использованных препаратов с выделением монотерапии и комбинированной терапии из 2–3 антибиотиков, одновременно или последовательно назначенных, позволил выявить достоверные различия рациональности в зависимости от пути введения и количества используемых антибиотиков при 1-й и 2-й программе АБТ в зависимости от степени тяжести ВП (табл. 6).

Уровень оценок рациональности парентеральной АБТ достигал 89,8–90,4% в основных группах пациентов и был достоверно ниже в 2,1–2,4 раза в группах сравнения, составив 36,6–42,4%.

Рациональность энтерального применения антибиотиков также была выше в основных группах и составляла 96,4% при средней степени и 66,6% при тяжелой ВП, при этом в группе сравнения она составляла 28,4% при средней степени тяжести ВП, то есть была ниже в 3,4 раза.

Монотерапия имела максимальные оценки рациональности в основной группе (92,6%) при средней тяжести ВП и в 2 раза ниже в группе сравнения.

Комбинированная АБТ с назначением 2–3 антибиотиков одновременно оценивалась на самом низком уровне при средней тяжести ВП и достигала 4,5 в основной группе, была выше (16,4%) в группе сравнения при наличии достоверных различий между ними в 3,5 раза ($p < 0,001$).

Комбинированная АБТ, включающая 2–3 антибиотика последовательного применения, оценивалась на наиболее низком уровне в основных группах (9,2–10,6%) и была в 1,4–1,6 раза выше ($p < 0,001$) в группах сравнения (12,7–16,7%).

Исходя из полученных данных, следует, что 1-я программа АБТ у больных ВП в основных группах характеризовалась наиболее высокими оценками рациональности парентерального пути введения антибиотиков при средней и тяжелой степени тяжести, высокой оценкой энтерального способа при средней степени и более низкой оценкой при тяжелой степени тяжести ВП.

Монотерапия имела максимальную оценку рациональности в основных группах пациентов при средней тяжести ВП. Комбинированная АБТ с одновременным и последовательным назначением 2–3 антибиотиков отличалась максимальной оценкой рациональности при тяжелом течении ВП и очень низкой оценкой от 10% и менее при среднетяжелом течении заболевания, что позволяет считать ее нерациональной.

Таким образом, фармакоэкономическая оценка антибактериальной терапии на условиях анализа обоснования рациональных эмпирических схем антибактериальной терапии в условиях стационара, обеспечивающих оптимальную фармакоэкономическую эффективность, строится в зависимости от степени тяжести внебольничной пневмонии, с учетом средней стоимости курса антибактериальной терапии, среднего показателя эффективности и коэффициента «стоимость-эффективность», затратной эффективности «стоимость-эффективность», полезности затрат «стоимость-полезность», минимизации издержек «затраты-прибыль/выгода», нематериальных затрат.

Список литературы

1. Бельтюков Е.К., Жаров Н.Н. Фармакоэкономический анализ эффективности кларитромицина медленного высвобождения в экстренной стартовой терапии внебольничной пневмонии // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 39–43.

2. Волкова Ю.С., Слободенюк Е.В. Антимикробные препараты для системного применения на фармацевтическом

рынке г. Хабаровска: фармакоэкономический анализ // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 2 (56). – С. 35–37.

3. Вялков А.И. Управление и экономика здравоохранения: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР – Мед., 2009. – 328 с.

4. Козлов В.А. Клиническая фармакология антибактериальных средств, применяемых для лечения заболеваний дыхательной системы // Здравоохранение Чувашии. – 2008. – № 1. – С. 60–66.

5. Клинико-экономический анализ / под ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 707 с.

6. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых Российского респираторного общества, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2010. – 56 с.

7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях // Фармакоэкономика. – 2010. – № 4. – С. 8–12.

References

1. Bel'tjukov E.K., Zharov N.N. Farmakojekonomicheskij analiz jeffektivnosti klaritromicina medlennogo vysvobozhdenija v jekstrennoj startovoj terapii vnebol'nichnoj pnevmonii // Lechashhij vrach. 2010. no. 3. pp. 39–43.

2. Volkova Ju.S., Slobodenjuk E.V. Antimikrobnye preparaty dlja sistemnogo primenenija na farmacevticheskom rynke g. Habarovska: farmakojekonomicheskij analiz // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2014. no. 2 (56). pp. 35–37.

3. Vjalkov A.I. Upravlenie i jekonomika zdravoohranenija: uchebnoe posobie. M.: GJeOTAR Med., 2009. 328 p.

4. Kozlov V.A. Klinicheskaja farmakologija antibakterial'nyh sredstv, primenjaemyh dlja lechenija zabolevanij dyhatel'noj sistemy // Zdravoohranenie Chuvashii. 2008. no. 1. pp. 60–66.

5. Kliniko-jekonomicheskij analiz / pod red. P.A. Vorob'eva. M.: N'judiamed, 2008. 707 p.

6. Prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike vnebol'nichnoj pnevmonii u vzroslyh Rossijskogo respiratornogo obshhestva, Mezhregional'noj associacii po klinicheskoj mikrobiologii antimikrobnoj himioterapii (MAKMAH) / Pod red. A.G. Chuchalina. M., 2010. 56 p.

7. Jagudina R.I., Kulikov A.Ju., Novikov I.V. Sovremennaja metodologija analiza chuvstvitel'nosti v farmakojekonomicheskih issledovanijah // Farmakojekonomika. 2010. no. 4. pp. 8–12.

УДК 616.71-007.234-037

СТРУКТУРА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

[1]Санеева Г.А., [1]Александрович Г.А., [2]Буняева Е.М., [2]Фурсова Н.А.

[1]ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России», Ставрополь, e-mail: sun-stav@yandex.ru;

[2]АНМО «Ставропольский краевой клинический диагностический центр», Ставрополь

Структура и распространенность основных факторов риска остеопороза и переломов изучены у 86 женщин с постменопаузальным и сенильным остеопорозом. Остеопороз верифицировали по наличию низкоэнергетического перелома и/или соответствующего остеоденситометрического Т-критерия. Проводили целенаправленный опрос с выявлением факторов риска остеопороза и переломов соответственно действующим клиническим рекомендациям и с использованием инструмента FRAX. Оценивали показатели костного минерального обмена и сывороточные уровни 25(OH) витамина D. С наибольшей частотой встречались такие факторы, как неадекватная обеспеченность витамином D, предшествующие переломы, нарушение репродуктивной функции, а также соматогенные причины вторичного остеопороза – эндокринопатии (ожирение, сахарный диабет, тиреотоксикоз), заболевания желудочно-кишечного тракта и ассоциированные с остеопорозом состояния (сердечно-сосудистые заболевания).

Ключевые слова: остеопороз, переломы, остеоденситометрия, факторы риска

THE STRUCTURE AND PREVALENCE OF MAJOR RISK FACTORS OF OSTEOPOROSIS

[1]Saneeva G.A., [1]Aleksandrovich G.A., [2]Bunyaeva E.M., [2]Fursova N.A.

[1]Stavropol state medical university, Stavropol, e-mail: sun-stav@yandex.ru;

[2]Stavropol regional clinical diagnostic center, Stavropol

The structure and prevalence of major risk factors of osteoporosis and fractures were studied in 86 women with postmenopausal and senile osteoporosis. Osteoporosis was verified by the low-energy fracture and/or appropriate densitometry T-criterion. The aiming survey to identify the risk factors of osteoporosis and fractures was conducted in accordance with clinical guidelines and by using the FRAX tool. The indicators of bone mineral metabolism and the level of circulating 25 hydroxyvitamin D were estimated. An inadequate supply of vitamin D, previous fractures and impaired reproductive function were indicated with the highest frequency. Also the factors such as the somatic causes of secondary osteoporosis – endocrinopathies (obesity, diabetes mellitus, thyrotoxicosis), diseases of the gastrointestinal tract and associated with the osteoporosis conditions (cardiovascular disease) were determined.

Keywords: osteoporosis, fractures, osteodensitometry, risk factors

В последние десятилетия остеопороз (ОП) в связи с повсеместным распространением и прогрессивным увеличением численности больных приобрел характер неинфекционной эпидемии и закономерно признан одной из наиболее значимых общемировых проблем здравоохранения. По экспертной оценке ВОЗ ОП входит в «десятку» важнейших заболеваний [2, 5, 9]. Медико-социальные последствия ОП – повышенная инвалидизация и смертность населения и связанный с этим рост затрат системы здравоохранения – обусловлены прежде всего остеопоретическими переломами позвонков и периферических костей скелета. Количество койко-дней из-за остеопоретических переломов превышает совокупное их число при сахарном диабете, инфаркте миокарда и раке легкого [5, 8].

Особенностью ОП является отсутствие ранних симптомов, поэтому заболевание часто диагностируют только после возникновения первого перелома [5]. Низкоэнергетический остеопоретический перелом – основное клиническое проявление ОП и его главный верифицирующий диагностический признак. Очевидно, что подобного рода диагностику нельзя считать своевременной, и это во многом снижает возможности лечебно-профилактического вмешательства. Другим высокоточным критерием диагностики ОП служит биопсия костной ткани с последующим гистоморфометрическим исследованием. Однако сложность и инвазивность не позволяет использовать данный метод в рутинной клинической практике. Единственным широко применяемым в настоящее время инструментальным диагностическим методом является двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DXA), устанавливающая такое проявление ОП, как низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) [6]. При этом DXA используется не только в качестве «золотого стандарта» диагностики ОП, но и в прогнозировании риска переломов и для динамической оценки эффективности проводимой антиостеопоретической

терапии. К ограничениям DXA относится недостаточная оснащенность соответствующими рентгеновскими денситометрами учреждений здравоохранения. Кроме того, между величиной костной плотности и вероятностью наступления перелома не существует прямой корреляции – *у* многих пациентов, перенесших перелом, МПКТ превышает – 2,5 стандартных отклонений (SD), тогда как не у всех лиц с более низкими ее показателями они неизбежно произойдут. Это обусловлено многофакторностью воздействий, снижающих минеральную прочность и нарушающих качественные характеристики кости. Подобное определение совокупности факторов риска с оценкой 10-летней вероятности переломов у женщин и мужчин старше 50 лет лежит в основе прогностической модели – калькулятора FRAX [1, 3, 10] и помогает выявить пациентов, нуждающихся в проведении DXA или назначении медикаментозного лечения.

Несмотря на доступность, простоту, экономичность и малую трудоемкость, осведомленность среди врачей общей лечебной сети о диагностической и предиктивной ценности прогностических алгоритмов и готовность их использовать в своей повседневной практике остается низкой. Таким образом, целенаправленное установление клинических факторов риска ОП и переломов имеет большое практическое значение, акцентируя внимание медицинских работников на данной проблеме и вовлекая более широкий круг пациентов в комплекс потенциального лечебно-профилактического воздействия. Следует отметить, что факторы риска развития ОП и переломов костей выделяются отдельно, так как они могут различаться. При этом ОП – принципиально лишь один из факторов риска переломов костей [2, 5, 9].

Целью нашего исследования явилась оценка распространенности и структуры основных факторов риска ОП и переломов костей у женщин с постменопаузальным остеопорозом на амбулаторно-поликлиническом приеме.

Материалы и методы исследования

Обследовано 86 женщин в возрасте от 52 до 75 лет (средний возраст 65,7 ± 7,1), находящихся в периоде менопаузы и постменопаузы, обратившихся самостоятельно или направленных на прием к эндокринологу врачами других специальностей (терапевт, невролог, гинеколог и т.д.).

Диагноз остеопороза у всех пациенток установлен на основании требований ВОЗ [2, 6] по наличию низкоэнергетического перелома и/или соответствующего остеоденситометрического Т-критерия, полученного при проведении двухэнергетической абсорбционной денситометрии периферического отдела скелета – предплечья недоминирующей руки. С учетом возраста у 55 (64%) обследованных ОП классифицирован как постменопаузальный, 36% пациенток имели сенильный ОП. Целенаправленный опрос с выявлением факторов риска, ассоциированных с ОП и переломами, проводили согласно действующим клиническим рекомендациям [2, 9, 10]. Исследовали показатели фосфорно-кальциевого обмена: уровни ионизированного кальция и фосфора в сыворотке крови, суточной экскреции кальция и фосфора с мочой; сывороточные уровни 25(OH) витамина D ($25(OH)D_3$) определяли иммунохимическим методом.

Полученные результаты статистически обработаны. Количественные данные представлены в виде средней и стандартной ошибки средней.

Результаты исследования и их обсуждение

Как известно, основными немодифицируемыми факторами риска ОП в виде низкой МПКТ и переломов являются *женский пол* и *возраст* старше 65 лет. Однородный гендерный состав и сопоставимость по возрасту – 43% пациенток моложе и 57% от 65 и более лет в исследуемой группе позволили оценить самостоятельное прогностическое значение других факторов риска (рис. 1).

Как следует из рис. 1, *семейный анамнез* перелома шейки бедра у родителей или ближайших родственников – фактор, значительно повышающий риск остеопоретических переломов любой локализации, отмечен у 4,7% пациенток.

Низкая масса тела и/или индекс массы тела < 20 кг/м^2 относятся к предикторам ОП и переломов, в основном шейки бедра, высокой степени доказательности. Среди женщин исследуемой группы подобных антропометрических феноменов не зарегистрировано. Напротив, большинство наших пациенток имели избыток массы тела или ожирение, в том числе морбидное; средний ИМТ составил 30,8 ± 4,9 кг/м^2 (рис. 2), что согласуется с данными о повышенном риске переломов и у женщин с ожирением [4].

Низкая МПКТ – не только диагностическая дефиниция, но и один из ведущих факторов риска ОП. Однако следует помнить, что прогностической в плане переломов является сниженная МПКТ только в шейке бедра, при этом прямой зависимости между степенью снижения костной плотности и повышением риска перелома нет [3]. Средняя величина МПКТ у обследованных нами женщин составила – 2,8 ± 0,97 SD по Т-критерию.

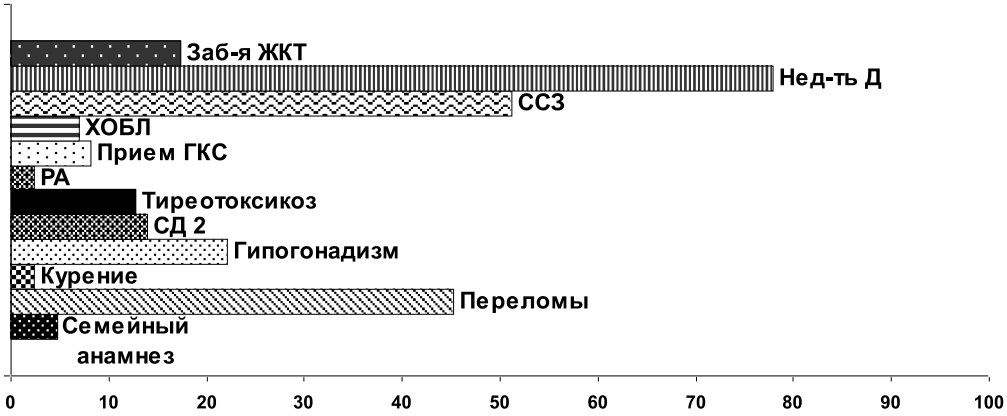


Рис. 1. Распространенность факторов риска остеопороза (%)

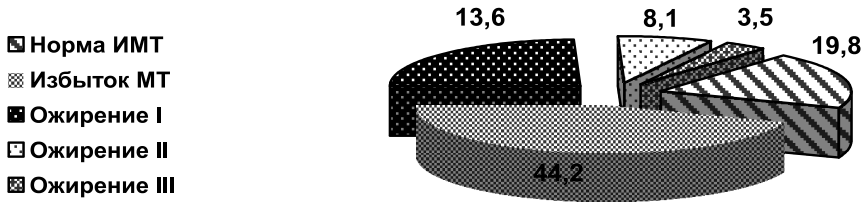


Рис. 2. Распределение больных с остеопорозом по показателям ИМТ (%)

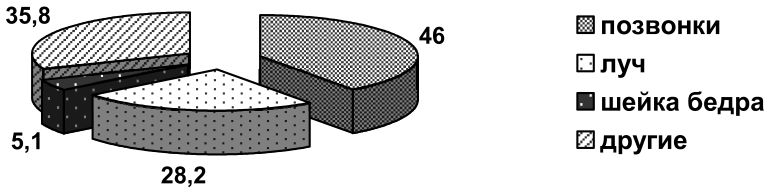


Рис. 3. Структура остеопоретических переломов (%)

Наличие в анамнезе *переломов*, произошедших при минимальной травме – наиболее значимый фактор риска последующих переломов и главный клинический диагностический критерий ОП. При этом первичная и основная конечная точка любой антиостеопоретической терапии – их предупреждение и отсутствие новых переломов. Среди обследованных пациенток 45,3% в анамнезе имели низкоэнергетические переломы различных локализаций (рис. 3). В 8,1% случаев переломы происходили неоднократно или имели полифокальный характер.

В качестве переломов «другой» локализации зарегистрированы нетипичные для ОП переломы голени или ребер, произошедшие при минимальной травме. У подавляющего большинства пациенток (17 из 18) с вертебральными переломами отмечалось уменьшение роста, в среднем составившее 4,9 ± 5,4 см.

Дефицит *половых гормонов* ассоциируется с развитием ОП, как у женщин, так и у мужчин. Нарушения репродуктивной системы в виде ранней менопаузы имели место у 9,3% обследуемых, у 12,8% расстройства менструальной функции и периоды аменореи наблюдались в фертильном возрасте.

Курение относится к значимым факторам риска, повышающим риск вертебральных и периферических переломов вдвое [5, 10]. Курильщицами в настоящее время являлись 2,3% респонденток, 3% курили в анамнезе. Злоупотребляющих алкоголем, со слов обследованных, в данной группе не установлено.

Дефицит витамина D, необходимого для обеспечения адекватной абсорбции кальция и регуляции обменных процессов в костной ткани, является одним из доказанных модифицируемых факторов нарушений МПКТ и склонности к падениям, суммарно повышающих риск переломов. Среди обследованных женщин зарегистрирована высокая распространенность неадекватной обеспеченности витамином D, составившая 77,9%, из них у 58 (85,3%) пациенток сывороточный уровень 25(OH)D_3 соответствовал критериям «недостаточности», а у 10 (14,7%) – дефицита витамина D [7]. При этом среднее содержание 25(OH) витамина D в сыворотке составляло 19,7 ± 7,3 нг/мл. Существенных нарушений в показателях костного минерального обмена не выявлено: у 5,8% обследованных имела место незначительная гипокальциемия; в среднем же уровень ионизированного кальция составил 1,24 ± 0,07 ммоль/л. Показатели суточной кальций- и фосфатурии соответствовали референсным значениям.

Среди заболеваний, ассоциированных с риском развития вторичного остеопороза, эндокринопатии занимают лидирующие позиции, как в удельном весе, так и по нозологическому разнообразию. Наибольшим прогностическим значением в плане остеопоретических переломов обладает сахарный диабет 2 типа, повышающий риск развития переломов бедра, как у мужчин, так и у женщин с максимальным уровнем доказательности [2]. В исследуемой группе распространенность сахарного диабета 2 типа составила 14%, что, вероятно, обусловлено особенностями включения в исследование только пациенток эндокринного приема. Практически столько же – 12,8% больных страдали манифестным или субклиническим тиреотоксикозом иммуногенным или вследствие формирования функциональной автономии. Заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, в том числе с синдромом мальабсорбции, отмечены у 17,4% пациенток. Пульмонологическая патология, представленная хроническими обструктивными болезнями легких, наблюдалась у 7% обследованных. Ревматоидный артрит, который считается независимым от МПКТ и самостоятельно учитывается отдельным от других предрасполагающих вторичных состояний фактором риска, в нашем исследовании встречался с незначительной частотой – в 2,3% случаев. Все пациентки с ревматоидным артритом получали терапию глюкокортикостероидами. Общее же количество больных ОП, принимающих системные или ингаляционные кортикостероиды по различным показаниям, составило 8,1%. Во всех случаях установления вторичных причин подразумевался смешанный генез остеопороза.

Кардиоваскулярные заболевания, не относящиеся к факторам риска, но, по данным разных авторов [2, 5], часто ассоциированные с постменопаузальным ОП, зарегистрированы у 51,2% пациенток. Все эти больные страдали артериальной гипертензией в 59,1% случаев сочетанной с ИБС. Онкологические заболевания различных локализаций в настоящее время или в анамнезе имели 11,6% обследуемых.

Заключение

Таким образом, структура и распространенность основных предрасполагающих факторов остеопороза установлены на примере пациенток амбулаторного эндокринного приема. При этом с наибольшей частотой встречались такие модифицируемые факторы, как неадекватная обеспеченность витамином D, предшествующие переломы, нарушение репродуктивной функции, а также соматогенные причины вторичного остеопороза – эндокринопатии (ожирение, сахарный диабет, тиреотоксикоз), заболевания желудочно-кишечного тракта и ассоциированные состояния (сердечно-сосудистые заболевания). Представляется целесообразным активное выявление факторов риска остеопороза и переломов в связи с их кумулятивным эффектом при увеличении числа и сочетании у одного пациента. Использование набора валидизированных факторов, ассоциированных с повышением вероятности переломов, позволяет врачу формировать группы риска с проведением в них диагностических и профилактических мероприятий и возможной коррекцией модифицируемых условий, а также оценивать пороговые уровни медикаментозного вмешательства на основании клинического суждения даже при недоступности DXA.

Список литературы

1. Канис Дж. А. FRAX – новый инструмент для оценки риска перелома: применение в клинической практике и пороговые уровни для вмешательства / Дж. А. Канис, А. Оден, Г. Йохансон, Ф. Боргстром, О. Стром, И.В. Мак Клоски // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 2. – С. 39–43.

2. Лесняк О.М. Остеопороз / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 272 с.

3. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (калькулятор FRAX™) / О.М. Лесняк // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 1. – С. 23–28.

4. Шишкова, В.Н. Ожирение и остеопороз / В.Н. Шишкова // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 1. – С. 21–26.

5. Bartl R. Osteoporose / Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2008. – 287 p.

6. Binkley N., Bilezikian J.P., Kendler D.L. et al. (2006) Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. J Clin Densitom 9:4–14.

7. Hollis B.W. Circulating 25 hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implication for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D // D. J. Nutr. – 2005. № 135. – P. 317.

8. Kanis J.A., Compston J., Cooper C. et al (2012) The burden of fractures in the European Union in 2010. Osteoporos Int 23 (Suppl 2): S. 57 (18).

9. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2012) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int DOI 10.1007/s00198-008-0560-z http://www.iofbonehealth.org.

10. Lewiecki E.M. Fracture Risk Assessment in Clinical Practice: T-scores, FRAX, and Beyond. Clinic Rev Miner Metab. – 2010. – № 8. – P. 101–112.

References

1. Kanis Dzh. A. FRAX novyj instrument dlja ocenki riska pereloma: primenenie v klinicheskoj praktike i porogovye urovni dlja vmeshatel'stva / Dzh. A. Kanis, A. Oden, G. Johanson, F. Borgstrom, O. Strom, I.V. Mak Kloski // Osteoporoz i osteopatii. 2012. no. 2. pp. 39–43.

2. Lesnjak O.M. Osteoporoz / Pod red. O.M. Lesnjak, L.I. Benevolenskoj. 2-e izd. M.: GJeOTAR-Media, 2012. 272 p.

3. Lesnjak O.M. Novaja paradigma v diagnostike i lechenii osteoporoza: prognozirovanie 10-letnego absoljutnogo riska pereloma (kal'kuljator FRAXTM) / O.M. Lesnjak // Osteoporoz i osteopatii. 2012. no. 1. pp. 23–28.

4. Shishkova, V.N. Ozhirenie i osteoporoz / V.N. Shishkova // Osteoporoz i osteopatii. 2011. no. 1. pp. 21–26.

5. Bartl R. Osteoporose / Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2008. 287 p.

6. Binkley N., Bilezikian J.P., Kendler D.L. et al. (2006) Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. J Clin Densitom 9:4–14.

7. Hollis B.W. Circulating 25 hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implication for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D // D.J. Nutr. 2005. no. 135. p. 317.

8. Kanis J.A., Compston J., Cooper C. et al (2012) The burden of fractures in the European Union in 2010. Osteoporos Int 23 (Suppl 2): S. 57 (18).

9. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2012) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int DOI 10.1007/s00198-008-0560-z http://www.iofbonehealth.org.

10. Lewiecki E.M. Fracture Risk Assessment in Clinical Practice: T-scores, FRAX, and Beyond. Clinic Rev Miner Metab. 2010. no. 8. pp. 101–112.

УДК 616.379-008.64

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Хачаянц Н.Ю.

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, e-mail: karpov25@rambler.ru

В данном литературном обзоре представлены основные представления о диабетической нейропатии, одном из частых и сложных осложнений сахарного диабета. Приведены статистические данные распространенности данной патологии, рассмотрены этиологические и патогенетические аспекты изучаемого заболевания. Рассматриваются причины, приводящие к различным осложнениям при СД, в том числе приводящие к диабетической полинейропатии. Рассмотрены вопросы диагностики, где особое место уделяется объективным нейрофизиологическим методам. В данном обзоре приводятся современные подходы к лечению диабетической полинейропатии. Лечебные мероприятия включают метаболическую, симптоматическую и вазоактивную терапию. Для достижения целевых уровней липидных параметров наряду с модификацией образа жизни используют лечение ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы – статинами и дериватами фиброевой кислоты – фибратами (фенофибратом), препаратами омега-3-ненасыщенных жирных кислот. Рассмотрена иммунная терапия, которая проводится у части больных сахарным диабетом и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, лечение диабетической нейропатии

DIABETIC POLYNEUROPATHY

Hachayants N.Y.

Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru

This literature review presents the basic concepts of diabetic neuropathy, one of the most common and challenging complications of diabetes. The statistical data the prevalence of this disease, considered the etiologic and pathogenetic aspects of the disease under study. Discusses the reasons that lead to various complications of diabetes, including lead to diabetic polyneuropathy. The problems of diagnosis, where special attention is given to the objective neurophysiological methods. This review summarizes current approaches to the treatment of diabetic polyneuropathy. Therapeutic activities include metabolic, symptomatic and vasoactive therapy. To achieve target levels of lipid parameters along with lifestyle modification treatment using inhibitors of HMG-Co-A reductase inhibitors – statins and fibric acid derivatives – fibrates (fenofibrate), medications Omega-3 fatty acid. Considered immune therapy, which is held in some patients with diabetes and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, diabetic neuropathy treatment

Сахарный диабет без преувеличения занимает одну из драматических страниц мировой медицины. Самая ранняя из всех заболеваний инвалидизация, высокая смертность (третье место после сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований) определили сахарный диабет в качестве первых приоритетов национальных систем здравоохранения всех без исключения стран мира, закрепленных Сент-Винсектской декларацией. Количество больных диабетом в мире превысило 100 млн человек; в России – 8 млн человек и примерно столько же на стадии предиабета. Ежегодно число больных увеличивается на 5–7 %, а каждые 12–15 лет удваивается. Такие поздние осложнения диабета, как ретинопатия, нефропатия, синдром диабетической стопы, включая прежде всего гангрену, ишемическую болезнь сердца, полинейропатию являются главной причиной инвалидизации и смертности больных диабетом. Ключевым фактором в профилактике поздних осложнений является оптимальная компенсация метаболических нарушений и прежде всего нормализация гликемии. Сент-Винсектская декларация (1989 г.) определила глобальную концепцию лечения и профилактики поздних осложнений, предложив национальным системам здравоохранения создать специализированную высококачественную помощь больным диабетом по осложнениям [1].

Цель исследования. Уточнить по данным мировой литературы различные аспекты диабетической полинейропатии.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ научных публикаций по теме диабетической нейропатии.

Результаты исследования и их обсуждение

За 2007–2012 годы реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» получены следующие результаты: разработан и внедрен во все регионы России Государственный Регистр больных

сахарным диабетом, позволяющий анализировать качество оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом, планировать объемы лекарственного обеспечения. Изменена демографическая ситуация – увеличилась средняя продолжительность жизни больных сахарным диабетом 1 типа мужчин до 56,7 лет (+ 3,8 лет), женщин до 60,8 (+ 4,1 лет) [7].

По данным статистики, каждые 5 секунд в мире умирает 1 больной сахарным диабетом, ежегодно умирает 4,6 млн больных, каждый год в мире производят более 1 млн ампутаций нижних конечностей, более 600 тыс. больных полностью теряют зрение, около 500 тыс. пациентов начинают получать заместительную почечную терапию. Ежегодно в России умирает более 66 тыс. больных сахарным диабетом [8].

Диабетическая полинейропатия – болезнь, характеризующаяся прогрессирующей гибелью нервных волокон, что приводит к потере чувствительности и развитию язв стопы. Она выступает одним из самых частых осложнений сахарного диабета, приводящим к целому ряду снижающих работоспособность и угрожающих жизни больных состояний [9].

Отсутствие единой классификации, многообразие клинических симптомов находит свое отражение в данных эпидемиологических исследований диабетической полинейропатии. Так, наиболее часто встречающейся формой, характерной как для 1, так и для 2 типа сахарного диабета, является дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия. В большом популяционном исследовании, проведенном в Италии, она была выявлена у 77 % пациентов с диабетической полинейропатией. Эти данные согласуются с исследованием, проведенным в клинике Мэйо (США), где были получены сходные результаты – 78 %. В целом же распространенность диабетической полинейропатии варьируется, по данным разных авторов, от 200 до 371 на 100 000 населения. Исследование, проведенное в Великобритании среди пациентов с диабетом, получавших инсулин, показало, что у 10,7 % больных имелись симптомы болевой сенсорной полинейропатии. В другом британском исследовании (1990) было выявлено, что 7,4 % пациентов, наблюдающихся у врача с диагнозом «диабет», имеют нейропатическую боль (по сравнению с 1,8 % в контрольной популяционной группе). В недавнем исследовании, проведенном в Великобритании, у 16,2 % пациентов с диабетом отмечались хроническая (длительностью как минимум 1 год) болевая периферическая нейропатия (по сравнению с 4,9 % соответствующей по возрасту и полу контрольной популяционной группой). В Японии в исследовании, проводившемся на протяжении 20 лет, были получены сходные данные: 13 % больных отмечали периодическую или постоянную сильную боль в конечностях. Таким образом, по данным когортных исследований, до 70 % пациентов с диабетом имеют признаки дистальной симметричной полинейропатии, а у примерно 15 % она сопровождается нейропатической болью. Изучению механизмов развития диабетической полинейропатии посвящен ряд исследований, но многие звенья патогенеза остаются недостаточно изученными, что способствует поздней диагностике и затрудняет выбор адекватной патогенетической терапии [10].

Исследование DCCT (Diabetes Control and Complication Trail) доказало ведущую роль хронической гипергликемии в развитии поздних осложнений сахарного диабета, в том числе диабетической полинейропатии. В основе формирования диабетической полинейропатии лежит прогрессирующая потеря миелинизированных волокон – сегментарная демиелинизация и аксональная дегенерация, вследствие которых нарушаются процессы проведения импульсов по нервному волокну. В результате длительно текущих нарушений метаболизма и электролитного баланса формируются дегенеративные изменения в периферическом нерве [9].

Авторы И.Ю. Далидова, В.Н. Храмилин, О.Ю. Игнатова (2008) отрицают прямую связь между гипергликемией и частотой развития диабетической полинейропатии. Авторы делают акцент на полиоловый путь и оксидативный стресс в патогенезе диабетической полинейропатии. В недавнем исследовании у больных сахарным диабетом было повышено содержание сорбитола в нерве, что указывает на наличие некоего гликемического порога для активации этого патогенетического пути. Кроме того, оказалось, что более высокий уровень активности альдозоредуктазы определяется у пациентов, имеющих самый большой риск развития поздних осложнений сахарного диабета. Последнее, вероятно, связано с полиморфизмом гена альдозоредуктазы. В настоящее время накоплено большое количество данных, подтверждающих важную роль окислительного стресса в патогенезе диабетической полинейропатии [11].

В ходе исследований выявлено, что сыворотка пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нейропатией содержит аутоиммунный иммуноглобулин, который вызывает комплемент-независимый кальций-зависимый апоптоз нейрона. Уровень экспрессии этих цитотоксичных факторов ассоциируется с тяжестью нейропатии и с типом нейронального повреждения. Таким образом, предположено, что данные цитотоксичные факторы могут вносить свой вклад в развитие диабетической полинейропатии совместно с гипергликемией, повреждая сенсорный и автономные нейроны (С.П. Маркин, 2005). Ведущим проявлением сосудистых поражений выступают микроангиопатии с преимущественным поражением периферической нервной системы, а при сахарном диабете 2 типа-макроангиопатии с более частым развитием ИБС, острых нарушений мозгового кровообращения. Согласно ведущей сосудистой гипотезе патогенеза диабетических нейропатий, в основе их развития имеют место микроангиопатии, вызванные гликозированием белков сосудистого эндотелия и макроангиопатии, вызванные различными типами дислипопротеинемий и связанным с ними ускорением атеросклероза [9].

Эти оба патогенетических процесса ведут к ишемизации нервных клеток и их отростков, в конечном счете, к их дисметаболическим и дисфункциональным изменениям [19].

Указанная гипотеза тем не менее, как и другие, менее известные, не объясняет, почему при сахарном диабете 1 типа ведущим проявлением сосудистых поражений выступают микроангиопатии с преимущественным поражением периферической нервной системы, а при сахарном диабете 2 типа макроангиопатии с более частым развитием ИБС, острых нарушений мозгового кровообращения [7].

Все теории патогенеза диабетической полинейропатии можно разделить на 3 группы: метаболические, сосудистые, аутоиммунные. Основными метаболическими гипотезами являются следующие: гипотеза накопления сорбитола, гипотеза недостаточности миоинозитола, гипотеза неферментативного гликирования белков и гипотеза окислительного стресса. Курение является предраспологающим фактором для развития диабетической полинейропатии. Доказано, что курение резко усиливает скорость перекисного окисления липидов [17].

Ранним проявлением полинейропатии нередко может быть укорочение вибрационной чувствительности на лодыжках голеней и снижение ахилловых рефлексов. Эти явления могут существовать многие годы. Затем отмечается прогрессирование болезни: боли в стопах и голенях нарастают до мучительных, боль часто обостряется под влиянием тепла и в покое. Выявляется слабость стоп. Нередко нарушается вегетативная иннервация. Если процесс прогрессирует, боли нарастают, появляются участки кожи, окрашенные в фиолетовый и черный цвет, мумификация гангренизированной ткани (диабетическая стопа) [6].

Историческая справка указывает на то, что в работах Altheus (1884), van Hoorden, Woltman (1929) было отмечено, что различные неврологические расстройства при сахарном диабете настолько выражены, что симулируют tabes dorsales. Поэтому наряду с термином «диабетическая полинейропатия» в литературе можно встретить такие названия, как tabes periferica diabetica, pseudotabes diabetic [18].

Поскольку боли могут быть одной из наиболее инвалидизирующих жалоб больных при диабетической полинейропатии, существует необходимость систематизации различных болевых форм нейропатии. В настоящее время выделяют 4 основных варианта: острая болевая, подострая болевая нейропатия, гипогликемическая и гипергликемическая нейропатия [19].

Гипо- и гипергликемическая нейропатии характеризутся болевой симптоматикой в период быстрого перехода от высокой гипергликемии к нормогликемии либо наоборот. Их лечение сводится к созданию стойкой эугликемии, длительной компенсации сахарного диабета. Острая болевая нейропатия встречается сравнительно редко и характеризуется резко выраженным болевым синдромом, сопровождающимся значительной дисфункцией вегетативной нервной системы, анорексией, депрессивным эмоциональным фоном. При подострой болевой нейропатии отмечается длительный (от нескольких месяцев до нескольких лет) различной интенсивности болевой синдром преимущественно в нижних конечностях, нередко являющийся основной жалобой больного. Часто на фоне многообразной болевой симптоматики имеется прогрессирующее снижение поверхностной и глубокой чувствительности, что является предиктором развития диабетических язв стопы [3].

В большинстве случаев причиной синдрома диабетической стопы, включая гангрену, является периферическая сенсорная, моторная и вегетативная нейропатия. Синдром диабетической стопы – это патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, представляющие непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы. В 90% случаев синдром диабетической стопы развивается у больных сахарным диабетом 2 типа. Различают 4 стадии в синдроме диабетической стопы:

1 стадия (доклиническая) – сосудистые изменения регистрируются лишь с помощью инструментальных методов исследования.

2 стадия (функциональная) – появление субъективных и физикальных клинических симптомов, обратимых под влиянием лечения.

3 стадия (органическая) – развитие необратимых изменений в виде облитерации артерий крупного и среднего калибра и появления ишемических участков.

4 стадия – глубокие трофические нарушения, развитие язв и гангрены.

Клиническая и нейрофизиологическая картина диабетической дистальной нейропатии хорошо изучена. Жалобы пациентов, данные осмотра стоп, оценка расстройств чувствительности и сухожильных рефлексов позволяют определить тяжесть диабетической полинейропатии, оценить риск появления язв и эффективность различных видов лечения. Метод электронейромиографии дает объективные характеристики функции нервно-мышечного аппарата и незаменим в клинической практике. При анализе характера поражения периферических нервов у больных с диабетической полинейропатией отмечено преобладание поражения сенсорных волокон над моторными, причем в сенсорных нервах отмечался демиелинизирующий процесс, в моторных – преимущественно аксонопатия [14, 15, 21].

Электронейромиография является наиболее точным, неинвазивным методом диагностики поражений нервных волокон, позволяющим объективно определить наиболее ранние признаки диабетической полинейропатии, уровень поражения нервно-мышечного аппарата, топику поражения, характер и степень поражения нервных волокон. Показания: отсутствие жалоб и клинических признаков дистальной диабетической полинейропатии при осмотре, острый болевой синдром в конечностях, выраженная боль в области бедра, сопровождающаяся атрофией мышц, необходимость дифференциальной диагностики с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата [15].

Общепризнано, что основной причиной развития диабетической полинейропатии является повышенный уровень глюкозы. Соответственно, единственным подтвержденным методом лечения, способным замедлять и даже в некоторой степени обращать прогрессирование диабетической полинейропатии, является хороший контроль уровня гликемии у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом. Однако только достижение нормогликемии не способно быстро ликвидировать клинические проявления диабетической полинейропатии. В связи с этим требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение, особенно для купирования болевого синдрома. К препаратам патогенетического действия относится альфа-липоевая (тиоктовая) кислота – эспа-липон, тиоктацид, тиогамма, тиолепта. Эти препараты являются золотым стандартом патогенетического лечения диабетической полинейропатии. Альфа-липоевая кислота является мощным липофильным антиоксидантом. Тиоктовая кислота, накапливаясь в нервных волокнах, снижает содержание свободных радикалов, увеличивает эндоневральный кровоток, нормализует содержание NO, регулятора расслабления сосудистой стенки (если его много, как при сахарном диабете, то он начинает действовать как свободный радикал), улучшает эндотелиальную функцию, снижает уровень общего холестерина, увеличивает уровень антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности. К препаратам, которые улучшают метаболизм пораженных нервных структур, традиционно относятся витамины группы В, что обусловлено их нейротропными свойствами. Важно, что препараты группы В содержат бенфотиамин, липидорастворимость которого является причиной достижения высокой концентрации тиамина в крови и тканях. Данные об эффективности и профиле безопасности позволяют рассматривать альфа-липоевую кислоту и бенфотиамин как препараты первой линии патогенетически ориентированной терапии диабетической полинейропатии [20]. Простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты в лечении

болей при диабетической полинейропатии не рекомендуются из-за их неэффективности. Основными группами препаратов для лечения боли при диабетической полинейропатии являются: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды, антиаритмические средства, средства местного действия. Лечение каждого пациента должно быть индивидуальным с учетом клинических особенностей, а также наличия коморбидных заболеваний. При выборе лекарственных препаратов, помимо непосредственного анальгетического эффекта, должны быть учтены другие положительные эффекты выбранного препарата (уменьшение уровней тревоги, депрессии, улучшение сна и настроения), а также его переносимость и возможность развития серьезных осложнений. Ряд авторов в качестве препаратов первого ряда при лечении болевых форм полинейропатии рекомендует ТЦА, габапентин или прегабалин. К препаратам второго ряда относят веклафексин и дулоксетин. Препараты третьей линии включают в себя опиоиды [5].

Патогенетическая терапия диабетической полинейропатии находится в стадии активного изучения и разработки. Лечебные мероприятия включают метаболическую, симптоматическую и вазоактивную терапию. Для достижения целевых уровней липидных параметров наряду с модификацией образа жизни используют лечение ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы – статинами и дериватами фиброевой кислоты – фибратами (фенофибратом), препаратами омега-3-ненасыщенных жирных кислот. Иммунная терапия проводится у части больных сахарным диабетом и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, васкулитами, множественной моторной полинейропатией, автономной нейропатией с антинейрональными аутоантителами [6, 16, 24].

Список литературы

1. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Миленькая Т.М. и др. Осложнения сахарного диабета. – М., 1995. – С. 122.

2. Байчорова А.Э., Байчоров М.Э., Шевченко П.П., Карпов С.М. Эффективность препарата «мексикор» в лечении больных сахарным диабетом с диабетической энцефалопатией. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 18.

3. Баранцевич Е.Р., Сахаров В.Ю., Пенина Г.О. Диабетическая полиневропатия. – М., 2006. – С. 96.

4. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Торшхоева Х.М. и др. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение, прогноз. / Методические рекомендации. – 2004. – С. 46.

5. Гордеев С.А., Турбина Л.Г., Зусьман А.А. Лечение болевой формы диабетической полинейропатии. // Лечащий врач. – 2011. – № 3. – С. 12–15.

6. Данилова Л.И., Ярошевич Н.А. Сахарный диабет и его осложнения. Клинические варианты диабетической нейропатии. – Минск, 2009. – С. 37–54.

7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Сахарный диабет. – 2013. – № 25. – С. 1–48.

8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.// Сахарный диабет. – 2013. – № 15. – С. 1–120.

9. Дзяк Л.А., Зозуля О.А. Диабетическая полинейропатия (этиопатогненез, клиника, диагностика, лечение. Справочник специалиста. Днепропетровская государственная медицинская академия. – 2008. – С. 5–8.

10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом. / Методические рекомендации. – М., 2002. – С. 881.

11. Далидова И.Ю., Храмилин В.Н., Игнатова О.Ю. Диабетическая дистальная полинейропатия. // Эндокринная хирургия. – 2008. – № 1–2. – С. 29–39.

12. Ефимов А.С., Болгарская С.В., Таран Е.В. Методические рекомендации. // Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины. – 2012. – С. 13.

13. Залевская А.Г. Поражение нижних конечностей при сахарном диабете. – 2004. – С. 120.

14. Кунцевич Г.И., Тихонова Л.А. Ультразвуковые особенности диабетической дистальной полинейропатии. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 2. – С. 64–72.

15. Карпов С.М., Францева А.П., Белякова Н.А., Штемберг Л.В., Карпова Е.Н. Исследование зрительного анализатора на сменяющийся цветной шахматный паттерн у больных с сахарным диабетом 1 типа. Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12–3. – С. 486–490.

16. Карпов С.М., Батурин В.А., Тельбух В.П., Францева А.П., Белякова Н.А., Чичановская Л.В. Аутоантитела к основному белку миелина и их роль при демиелинизирующих процессах. Клиническая неврология. – 2013. – № 3. – С. 16–19.

17. Маркин С.П. Неврологические проявления сахарного диабета. Методическое пособие. – Воронеж, 2005. – С. 15.

18. Секаторова А.С., Караченцев Ю.И., Рига Н.И., Макеева Н.И. Сахарный диабет: от ребенка до взрослого. ГУ Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины. – 2009. – С. 94–96.

19. Седакова Л.В., Карпов С.М., Власова Д.Ю., Францева А.П. Поражение зрительного анализатора и когнитивные расстройства у больных сахарным диабетом 1 типа. Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 128.

20. Францева А.П., Карпов С.М., Белякова Н.А., Седакова Л.В., Францева В.О., Чичановская Л.В., Шевченко П.П. Состояние зрительного анализатора при использовании препарата «тиогамма» при сахарном диабете 1 типа. Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5–1. – С. 164–167.

21. Францева А.П., Седакова Л.В., Карпов С.М. Нарушение зрительного анализатора при сахарном диабете 1 типа. Вестник молодого ученого. – 2013. – № 2. – С. 21.

22. Францева А.П., Карпов С.М., Белякова Н.А. Сахарный диабет 1 типа как фактор дисфункции зрительного анализатора. Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 1 (33). – С. 43–44.

23. Францева А.П., Карпов С.М., Белякова Н.А., Штемберг Л.В., Муравьев К.А., Осипова Н.А. Оценка качества жизни при сахарном диабете 1-го типа. Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2 (144). – С. 114–118.

24. Штемберг Л.В., Карпов С.М., Францева А.П. Определение аутоантител к основному белку миелина у больных с сахарным диабетом 1 типа. Успехи современного естествознания. – 2014. – № 6. – С. 131–132.

References

1. Anciferov M.B., Galstjan G.R., Milen'kaja T.M. i dr. Oslozhnenija saharnogo diabeta. M., 1995. p. 122.

2. Bajchorova A.Je., Bajchorov M.Je., Shevchenko P.P., Karpov S.M. Jeffektivnost' preparata «meksikor» v lechenii bol'nyh saharnym diabetom s diabeticheskoj jencefalopatiej. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2012. no. 1. p. 18.

3. Barancevich E.R., Saharov V.Ju., Penina G.O. Diabeticheskaja polinevropatija. M., 2006. p. 96.

4. Vertkin A.L., Tkacheva O.N., Torshhoeva H.M. i dr. Diabeticheskaja avtonomnaja nejropatija: rasprostranennost', patogenez, diagnostika, lechenie, prognoz. / Metodicheskie rekomendacii. 2004. p. 46.

5. Gordeev S.A., Turbina L.G., Zus'man A.A. Lechenie bolevoj formy diabeticheskoj polinejropatii. // Lechashhij vrach. 2011. no. 3. pp. 12–15.

6. Danilova L.I., Jaroshevich N.A. Saharnyj diabet i ego oslozhnenija. Klinicheskie varianty diabeticheskoj nejropatii. Minsk, 2009. pp. 37–54.

7. Dedov I.I., Shestakova M.V., Suncov Ju.I. Rezul'taty realizacii podprogrammy «Saharnyj diabet» Federal'noj celevoj programmy «Preduprezhdenie i bor'ba s social'no znachimymi zabolevanijami 2007–2012 gody». Saharnyj diabet. 2013. no. 25. pp. 1–48.

8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Suncov Ju.I. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom.// Saharnyj diabet. 2013. no. 15. pp. 1–120.

9. Dzjak L.A., Zozulja O.A. Diabeticheskaja polinejropatija (jetiopatognenez, klinika, diagnostika, lechenie. Spravochnik specialista. Dnepropetrovskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija. 2008. pp. 5–8.

10. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maksimova M.A. Nacional'nye standarty okazanija pomoshhi bol'nym saharnym diabetom. / Metodicheskie rekomendacii. M., 2002. p. 881.

11. Dalidova I.Ju., Hramilin V.N., Ignatova O.Ju. Diabeticheskaja distal'naja polinejropatija. // Jendokrinnaja hirurgija. 2008. no. 1–2. pp. 29–39.

12. Efimov A.S., Bolgarskaja S.V., Taran E.V. Metodicheskie rekomendacii. // Institut jendokrinologii i obmena veshhestv im. V.P. Komissarenko AMN Ukrainy. 2012. p. 13.

13. Zalevskaja A.G. Porazhenie nizhnih konechnostej pri saharnom diabete. 2004. p. 120.

14. Kuncevich G.I., Tihonova L.A. Ul'trazvukovye osobennosti diabeticheskoj distal'noj polinejropatii. // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. 2007. no. 2. pp. 64–72.

15. Karpov S.M., Franceva A.P., Beljakova N.A., Shtemberg L.V., Karpova E.N. Issledovanie zritel'nogo analizatora na smenjajushhijsja cvetnoj shahmatnyj pattern u bol'nyh s saharnym diabetom 1 tipa. Fundamental'nye issledovanija. 2013. no. 12–3. pp. 486–490.

16. Karpov S.M., Baturin V.A., Tel'buh V.P., Franceva A.P., Beljakova N.A., Chichanovskaja L.V. Autoantitela k osnovnomu belku mielina i ih rol' pri demielinizirujushhih processah. Klinicheskaja nevrologija. 2013. no. 3. pp. 16–19.

17. Markin S.P. Nevrologicheskie projavlenija saharnogo diabeta. Metodicheskoe posobie. Voronezh, 2005. p. 15.

18. Sekatorova A.S., Karachencev Ju.I., Riga N.I., Makeeva N.I. Saharnyj diabet: ot rebenka do vzroslogo. GU Institut problem jendokrinnoj patologii im. V.Ja. Danilevskogo AMN Ukrainy. 2009. p. 94–96.

19. Sedakova L.V., Karpov S.M., Vlasova D.Ju., Franceva A.P. Porazhenie zritel'nogo analizatora i kognitivnye rasstrojstva u bol'nyh saharnym diabetom 1 tipa. Uspehi sovremennogo estestvoznanija. 2013. no. 9. p. 128.

20. Franceva A.P., Karpov S.M., Beljakova N.A., Sedakova L.V., Franceva V.O., Chichanovskaja L.V., Shevchenko P.P. Sostojanie zritel'nogo analizatora pri ispol'zovanii preparata «tiogamma» pri saharnom diabete 1 tipa. Fundamental'nye issledovanija. 2013. no. 5–1. pp. 164–167.

21. Franceva A.P., Sedakova L.V., Karpov S.M. Narushenie zritel'nogo analizatora pri saharnom diabete 1 tipa. Vestnik molodogo uchenogo. 2013. no. 2. p. 21.

22. Franceva A.P., Karpov S.M., Beljakova N.A. Saharnyj diabet 1 tipa kak faktor disfunkcii zritel'nogo analizatora. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2014. T. 9, no. 1 (33). pp. 43–44.

23. Franceva A.P., Karpov S.M., Beljakova N.A., Shtemberg L.V., Murav'ev K.A., Osipova N.A. Ocenka kachestva zhizni pri saharnom diabete 1-go tipa. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2014. no. 2 (144). pp. 114–118.

24. Shtemberg L.V., Karpov S.M., Franceva A.P. Opredelenie autoantitel k osnovnomu belku mielina u bol'nyh s saharnym diabetom 1 tipa. Uspehi sovremennogo estestvoznanija. 2014. no. 6. pp. 131–132.

УДК 616.33-002.44-053

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ДЕТЕЙ

Щеглов В.А.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Челябинск, e-mail: shcheglovv1987@mail.ru

В основе формирования клинико-морфологической формы хронического гастрита (ХГ) лежат особенности иммунологического взаимодействия микро- и макроорганизма, при этом большое значение имеет исходный соматический и иммунный статус ребенка. Изучение местных защитных факторов гастродуоденальной зоны, особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета даёт возможность объяснить причины хронизации хеликобактерной инфекции и многообразие клинических форм ХГ, а также служит отправной точкой для дальнейшего поиска эффективных и безопасных программ лечения данной патологии. Выявление нарушений в иммунном статусе больных хроническим гастритом позволяет рекомендовать для внедрения в педиатрическую практику иммунокорригирующие препараты. Их назначение детям с ХГ должно проводиться не с заместительной целью, а для того, чтобы обеспечить повышение резистентности организма и местной защиты слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: иммунитет, хронический гастрит, дети, Helicobacter pylori, цитокины

IMMUNITY IN CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN

Shcheglov V.A.

South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: shcheglovv1987@mail.ru

The basis of the formation of the clinical and morphological forms of chronic gastritis (CG) are particularly immunological interaction between micro and macro, in this case is very important source of somatic and immune status of the child. The study of local protective factors gastroduodenal, especially cellular and humoral immunity allows to explain the reasons of chronic H. pylori infection and the variety of clinical forms of CG, and serves as a starting point for further search for effective and safe treatment programs for this disease. Detection of violations in the immune status of patients with chronic gastritis allows us to recommend for implementation in pediatric practice Immunocorrecting drugs. Their purpose is to children with chronic hepatitis should not be undertaken with the aim of substitution, but in order to provide increased resistance of the body and the local protection of the gastric mucosa.

Keywords: immune system, chronic gastritis, children, Helicobacter pylori, cytokines

Хронический гастрит (ХГ) – заболевание, сопровождающееся специфической воспалительной перестройкой (очаговой или диффузной) слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и различными секреторными и моторно-эвакуаторными нарушениями [18].

Иммунитет – особое биологическое свойство многоклеточных организмов, в норме предназначенное для защиты от инфекций и иных внешних патогенов, способных при попадании во внутреннюю среду вступать в прочные связи с клетками и/или межклеточным веществом [8]. В последние годы активно изучаются вопросы иммунологических нарушений при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Начало этим исследованиям положил K. Taylor, выявивший антитела к внутреннему фактору Кастла. M. Kadama et al. обнаружили антитела к добавочным клеткам желудка, а A. Irvine – к обкладочным клеткам (Цит. по G. Faller, 2002) [32].

Условно в иммунной системе ЖКТ можно выделить индуктивную и эффекторную зоны [7]. Первая состоит из аппендикса, пейеровых бляшек и регионарных лимфатических узлов. В ней происходит распознавание антигена, его презентация антигенпрезентирующим клеткам и формирование популяции Т- и В-лимфоцитов. Основной структурной единицей индуктивной зоны является М-клетка пейеровых бляшек. М-клетка имеет короткие цитоплазматические отростки, которыми она захватывает антиген и транспортирует его в интраэпителиальный карман, где и происходит его презентация.

Эффекторная зона включает собственную пластинку слизистой и выстилающие её эпителиальные клетки. В этой зоне в ответ на антигенную стимуляцию происходит синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками и цитокинов моноцитами/макрофагами и Т-лимфоцитами.

Важная роль в защите слизистой оболочки принадлежит плазматическим клеткам собственной пластинки, продуцирующим иммуноглобулины 5 классов. В норме на 1мм^2 слизистой оболочки желудка (СОЖ) взрослых людей приходится 50 клеток, продуцирующих IgA, 18 – IgM и 15 – IgG [33].

Кроме того, плазмоциты секретируют особую форму IgA – секреторный IgA (sIgA). Он не разрушается под действием протеолитических ферментов, ибо структурно отличается от IgA. sIgA состоит из двух молекул сывороточного IgA и двух добавочных соединений: секреторного компонента и J-цепочки [4]. Защитную функцию sIgA осуществляет путем воздействия на антигены бактериального и небактериального происхождения. Соединяясь с ними, sIgA отталкивается от эпителия и, тем самым, препятствует фиксации антигена на слизистую оболочку.

Помимо плазматических клеток наибольший интерес представляют Т-лимфоциты, входящие в состав инфильтрата собственной пластинки СОЖ [40, 41]. При *H. pylori*(+) гастрите имеется существенный сдвиг в сторону Т-хелперов 2 типа (Th2), синтезирующих интерлейкины 4 и 6 [9]. Этим они отличаются от Т-хелперов 1 типа, синтезирующих интерферон-γ и интерлейкин-2. Более того, именно преобладание в инфильтрате Th2 и выделяемые ими цитокины обусловливают торможение пролиферации лимфоцитов, как в собственной пластинке, так и в периферической крови инфицированных больных в ответ на стимуляцию антигеном *H. pylori*; у неинфицированных этого не наблюдается [14].

При ХГ, ассоциированном с *H. pylori*, в собственной пластинке преобладают CD8+ [49]. Это объясняется необходимостью деактивировать воспалительную реакцию в тех случаях, когда иммунокомпетентные клетки самостоятельно не могут ликвидировать антигенный очаг [2, 5]. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у пациентов с гастродуоденитом снижена, под влиянием биорегулирующей терапии она восстанавливалась до уровня здоровых детей [42, 43].

Литературные сведения о состоянии клеточного иммунитета при ХГ неоднозначны. Одни исследователи отмечают повышение [5, 16], другие снижение содержания Т-лимфоцитов в периферической крови [1, 26]. Имеются данные о параллелизме снижения Т-лимфоцитов с увеличением продолжительности болезни и тяжести воспаления [20]. A. Krenska-Wiacek [34] выявила возрастание CD4+ у детей как с *H. pylori*(+), так и с *H. pylori*(–) гастритами. Причем наблюдающееся снижение соотношения CD4+/CD8+ считается прогностически неблагоприятным [4].

Также противоречивы данные о состоянии гуморального звена иммунитета. Исследователи отмечают как увеличение содержания в крови IgA, IgM и IgG [7, 37], так и снижение этих показателей [24, 50]. Лившиц Е.Г. описал разнонаправленный характер изменений иммуноглобулинов в зависимости от формы болезни: если при эрозивном дуодените в сыворотке отмечается повышение IgA, то при поверхностном гастрите его количество уменьшается [5].

Основным этиологическим фактором ХГ является Helicobacter pylori [14, 36, 48]. Распространенность инфекции составляет от 23 до 92% популяции [45, 46, 47]. У детей с *H. pylori*(+) ХГ содержание IgA в сыворотке ниже, чем у *H. pylori*(–) пациентов, а уровни IgG и IgM, наоборот, выше [26]. Содержание IgA, IgG и sIgA в желудочном соке у детей с *H. pylori*(+) ХГ уменьшается в сравнении с *H. pylori*-негативными больными [37].

При ХГ происходит изменение цитокинового профиля. Цитокины – это информационные молекулы, продуцируемые различными клонами макрофагов, моноцитов и лимфоцитов, которые обеспечивают кооперацию и ответ клеток в процессе реализации их функций [30].

Клетки, принимающие участие в иммунном ответе, выделяют две группы цитокинов – монокины и лимфокины. К монокинам относятся интерлейкины 1, 3, 6, 8, 10, 12, 15, TNF. К лимфокинам – интерлейкины 2, 5, 7, 9, 14 и интерфероны [111]. У детей с ХГ Р.Р. Кильдиярова и П.Н. Шараев установили увеличение содержания TNF в сыворотке по сравнению со здоровыми, однако этот показатель был в пределах фактической нормы (0–50 пг/мл) как у больных ХГ с хеликобактериозом (36,9 ± 6,6), так и в группе больных без *H. pylori* (13,5 ± 1,3) [3].

H. pylori непосредственно стимулирует секрецию IL-8 желудочными эпителиоцитами [1]. Этот цитокин вызывает миграцию полиморфно-ядерных нейтрофилов и Т-лимфоцитов к месту воспаления, являясь причиной массивного скопления иммунных клеток в активной фазе инфекции [19, 21]. Согласно данным C. Audibert уровень IL-8 в плазме у CagA(+) и VacA(+) пациентов с хеликобактерной инфекцией более высокий, чем у больных без этих генов [31].

Антигены *H. pylori*, проникая через базальную мембрану, активируют макрофаги собственной пластинки, и те секретируют провоспалительные цитокины IL-1, IL-8,

TNF [35]. При этом особенно важную роль в развитии иммунных нарушений отводят высокому уровню TNF [44]. Helicobacter pylori и запускаемый им воспалительный процесс приводит к многочисленным микроэлементным [10, 27], биохимическим [12, 15, 23] и ферментативным нарушениям [25] в желудочно-кишечном тракте.

Активированные макрофаги могут выделять IL-12 [49], который усиливает высвобождение IF-γ натуральными киллерами. F. Luzza отмечает увеличение уровня IL-15 в слизистой при *H. pylori*(+) гастрите [35, 39]. Согласно данным других авторов содержание α- и γ-интерферонов в сыворотке детей с ХГ и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки снижается, а восстановление этих показателей происходит после лечения лейкинфероном [40]. Все это патогенетически обосновывает применение иммуномодуляторов в комплексной терапии детей с ХГ [11, 13, 22]. Их назначение детям с ХГ должно проводиться не с заместительной целью, а для того, чтобы обеспечить повышение резистентности организма и местной защиты слизистой оболочки желудка.

Таким образом, сведения о состоянии клеточного и гуморального иммунитета при ХГ у детей неполные и противоречивые, недостаточно исследована роль цитокинов в развитии ХГ в педиатрической практике. Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о том, что иммунные нарушения при ХГ развиваются в ответ на внедрение в СОЖ *H. pylori* и связаны именно с этим инфекционным агентом, а не с аутоиммунными причинами.

Список литературы

1. Аксенова Т.А., Щербак В.А. Применение вентрамина у детей с язвенной болезнью и эрозивным гастродуоденитом// Экология и здоровье детей России: Материалы междунар. научн.-практич. конф. – Смоленск, 2000. – С. 10.

2. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада Х, 1998. – 483 с.

3. Кильдиярова Р.Р., Шараев П.Н. Показатели обмена коллагена и фактор некроза опухоли человека у детей с хроническими гастродуоденитами // Педиатрия. – 2000. – № 2. – С. 48–50.

4. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А.В. Караулова – М., 2002. – 651 с.

5. Лифшиц Е.Г. Клинико-иммунологические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрия. – 2001. – № 9. – С. 11–16.

6. Павленко О.А., Щербак В.А. Роль вируса Эпштейна-Барра в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 53–55.

7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 4–7.

8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и патологии // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 4–6.

9. Щербак В.А. Динамика интерлейкинов при лечении детей, больных хроническим гастродуоденитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 120–121.

10. Щербак В.А. Значение селена в патогенезе и лечении детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 5–8.

11. Щербак В.А. Организация лечебно-профилактической помощи детям с заболеваниями органов пищеварения в Забайкальском крае// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 99–103.

12. Щербак В.А. Перекисное окисление липидов желудочного сока при хроническом гастродуодените у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 14–17.

13. Щербак В.А. Роль иммуномодуляторов в комплексной терапии детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с Helicobacter pylori // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 30–35.

14. Щербак В.А. Современные проблемы детской гастроэнтерологии // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 128–137. – Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv (дата обращения: 08.01.2015).

15. Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 54–57.

16. Щербак В.А. Состояние иммунитета у детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы практической педиатрии. – 2014. –Т. 9, № 2. – С. 20–24.

17. Щербак В.А. Уровень цитокинов у детей с хроническим гастродуоденитом // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 398–401.

18. Щербак В.А. Хронический гастродуоденит у детей. – Чита: ИИЦ ЧГМА, 2005. – 216 с.

19. Щербак В.А., Витковский Ю.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита, ассоциированного с Helicobacter pylori, у детей // Педиатрия. Журн. имени Г.Н. Сперанского. – 2005. – № 5. – С. 11–13.

20. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Иммунные нарушения и обоснование их коррекции при хроническом гастродуодените у детей // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 59-66.

21. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 6. – С. 324–344.

22. Щербак В.А., Хышиктуев Б.С., Аксенова Т.А., Малежик Л.П. Влияние вентрамина на перекисное окисление липидов у детей, больных эрозивным гастродуоденитом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 1. – С. 12–14.

23. Щербак В.А., Цапп А.В. Эндогенная интоксикация и экстракорпоральные методы ее коррекции у детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 15–20.

24. Щербак В.А. Роль иммуномодуляторов в комплексной терапии детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с Helicobacter pylori // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 30–35.

25. Щербак В.А., Щербак Н.М. Лактазная недостаточность у детей // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 3. – С. 90–93.

26. Щербак В.А., Щербак Н.М. Новые данные об этиологии и патогенезе хронических гастродуоденитов у детей [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 148–155. – Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv (дата обращения 10.10.2014).

27. Щербак В.А., Щербак Н.М., Дремина Г.А. Роль селена в патогенезе и лечении хронического гастродуоденита

у детей, проживающих в Читинской области// Педиатрия. Журн. имени Г.Н. Сперанского. – 2004. – № 6. – С. 103–104.

28. Юсупбеков А.А. Состояние иммунной системы у больных с дуоденальными кровотечениями / А.А. Юсупбеков // Internat. J. of Immunorehabil. – 1999. – № 12. – С. 88.

29. Ющук Н.Д. Иммунитет при хеликобактерной инфекции / Н.Д. Ющук, И.В. Маев, К.Г. Гуревич // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 3. – С. 37–45.

30. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997 – № 5 – С. 7–14.

31. Audibert C. Correlation between IL-8 induction, cagA status and vacA genotypes in 153 French Helicobacter pylori isolates / Res Microbiol. – 2000. – Vol. 151, № 3. – P. 191–200.

32. Faller G. Prevalence and specificity of antigastric autoantibodies in adolescents infected with Helicobacter pylori // J. Pediatr. – 2002. – Vol. 140, № 1. – P. 68–74.

33. Helander H.F. The normal gastric mucosa. // In: Stomach. Ed. By S. Gustafson et al. – London: Churchill Livingstone. – 2002. – P. 1–20.

34. Krenska-Wiacek A. Flow cytometric analysis of peripheral blood lymphocytes in children with chronic gastroduodenitis with and without Helicobacter pylori infection // Pol. Merkuriusz Lek. – 2002. – Vol. 74, № 13. –P. 107–110.

35. Luzza F. Expression of proinflammatory and Th1 but not Th2 cytokines is enhanced in gastric mucosa of Helicobacter pylori infected children // Dig. Liver. Dis. – 2001. – Vol. 33, № 1. – P. 14–20.

36. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646–664.

37. Nedrud Y.G. Helicobacter pylori inflammation and immunity. Review // Helicobacter. – 2002. – № 7, Supp l.1. – P. 24–29.

38. Sakai T. HLA-DQB1 locus and the development of atrophic gastritis with Helicobacter pylori infection // J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 34, sup l.11. – P. 24–27.

39. Sanduleanu S. Ratio between serum IL-8 and pepsinogen A/C: a marker for atrophic body gastritis // Eur. J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 33, № 2. – P. 147–54.

40. Scotiniotis I.A. Altered gastric epithelial cell kinetics in Helicobacter pylori-associated intestinal metaplasia: implications for gastric carcinogenesis // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol. 85, № 2. – P. 192–200.

41. Selby W.S. Lymphocytes subpopulation in the human small intestine. The finding in normal mucosa // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 52. – P. 219–228.

42. Shcherbak V.A. Influence of peptide bioregulators on cytokine production in children with chronic gastroduodenitis // Abstracts of 12-th International Congress of immunology. – Montreal, 2004. // Clinical and Investigative Medicine. – 2004. – Vol. 27, № 4. – P. 597.

43. Shcherbak V.A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis //Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 1559.

44. Shcherbak V.A. Normal immune reaction in children with chronic gastroduodenitis / V. Shcherbak // The eleventh international symposium of the Japan-Russia Medical exchange. – Niigata, 2004. – Abstract 2. Suppl. – P. 155.

45. Sousa M.B. Prevalence of Helicobacter pylori infection in children evaluated at «Hospital de Clinicas de Porto Alegre», RS, Brazil // Arq. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 38, № 2. – P. 132–137.

46. Tytgat G.N. Review article: Helicobacter pylori: where are we and where are we going? // Aliment.Pharmacol.Ther. – 2000. – Vol. 14, Suppl. № 3. – P. 55–8.

47. Spaziani E. Duodenal ulcer and Helicobacter // Minerva Med. – 2011. – Vol. 92, № 1. – P. 1–5.

48. Wolle K. Epidemiology and pathogenesis of Helicobacter pylori infection // Wien. Med. Wochenschr. – 2012. – Vol. 152, № 5–6. – P. 117–22.

49. Xia H.H. Antral-type mucosa in the gastric incisura, body, and fundus (antralization): a link between Helicobacter pylori infection and intestinal metaplasia? // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 95, № 1. – P. 114–121.

50. Zwolinska D. Prevalence of Helicobacter pylori-specific IgG and IgA in children and adolescents with chronic gastritis // Pol. Merkuriusz Lek. – 2010. – Vol. 46, № 8. – P. 272–273.

References

1. Aksenova T.A., Scherbak V.A. Primenenie ventramina u detej s jazvennoj bolezn'ju i jerozivnym gastroduodenitom// Jekologija i zdorov'e detej Rossii: Materialy mezhdunar. nauchn.-praktich. konf. Smolensk, 2000. p. 10.

2. Aruin L.I. Morfologicheskaja diagnostika boleznej zheludka i kishechnika / L.I. Aruin, L.L. Kapuller, V.A. Isakov. M.: Triada H, 1998. 483 p.

3. Kil'dijarova R.R., Sharaev P.N. Pokazateli obmena kollagena i faktor nekroza opuholi cheloveka u detej s hronicheskimi gastroduodenitami // Pediatrija. 2000. no. 2. pp. 48–50.

4. Klinicheskaja immunologija i allergologija / Pod red. A.V. Karaulova M., 2002. 651 p.

5. Lifshic E.G. Kliniko-immunologicheskie aspekty zabolevanij zheludochno-kishechnogo trakta u detej // Pediatrija. 2001. no. 9. pp. 11–16.

6. Pavlenko O.A., Scherbak V.A. Rol' virusa Jepshtejna-Barra v patologii verhnih otdelov pishhevaritel'nogo trakta u detej // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2009. no. 3. pp. 53–55.

7. Haitov R.M., Pinegin B.V. Immunnaja sistema zheludochno-kishechnogo trakta v norme i pri patologii // Immunologija. 1997. no. 5. pp. 4–7.

8. Haitov R.M., Pinegin B.V. Ocenka immunnogo statusa cheloveka v norme i patologii // Immunologija. 2001. no. 4. pp. 4–6.

9. Scherbak V.A. Dinamika interlejkinov pri lechenii detej, bol'nyh hronicheskim gastroduodenitom // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2003. no. 1. pp. 120–121.

10. Scherbak V.A. Znachenie selena v patogeneze i lechenii detej s hronicheskim gastroduodenitom // Voprosy detskoj dietologii. 2008. T. 6, no. 1. pp. 5–8.

11. Scherbak V.A. Organizacija lechebno-profilakticheskoj pomoshhi detjam s zabolevanijami organov pishhevarenija v Zabajkal'skom krae// Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2014. T. 59, no. 3. pp. 99–103.

12. Scherbak V.A. Perekisnoe okislenie lipidov zheludochnogo soka pri hronicheskom gastroduodenite u detej // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2006. no. 4. pp. 14–17.

13. Scherbak V.A. Rol' immunomoduljatorov v kompleksnoj terapii detej s hronicheskim gastroduodenitom, associirovannym s Helicobacter pylori // Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2008. T. 3, no. 1. pp. 30–35.

14. Scherbak V.A. Sovremennye problemy detskoj gastrojenterologii // Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2012. no. 2. pp. 128–137. Rezhim dostupa: http://medacadem.chita.ru/zmv (data obrashhenija: 08.01.2015).

15. Scherbak V.A. Soderzhanie metabolitov oksida azota v krovi i zheludochnom soke detej s hronicheskim gastroduodenitom // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2007. no. 6. pp. 54–57.

16. Scherbak V.A. Sostojanie immuniteta u detej s hronicheskim gastroduodenitom // Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2014. T. 9, no. 2. pp. 20–24.

17. Scherbak V.A. Uroven' citokinov u detej s hronicheskim gastroduodenitom // Fundamental'nye issledovanija. 2014. no. 10. pp. 398–401.

18. Scherbak V.A. Hronicheskij gastroduodenit u detej.– Chita: IIC ChGMA, 2005. 216 p.

19. Scherbak V.A., Vitkovskij Ju.A. Znachenie citokinov v patogeneze hronicheskogo gastroduodenita, associirovannogo s Helicobacter pylori, u detej // Pediatrija. Zhurn. imeni G.N. Speranskogo. 2005. no. 5. pp. 11–13.

20. Scherbak V.A., Vitkovskij Ju.A., Kuznik B.I. Immunnye narushenija i obosnovanie ih korrekcii pri hronicheskom gastroduodenite u detej // Medicinskaja immunologija. 2008. T. 10, no. 1. pp. 59-66.

21. Scherbak V.A., Vitkovskij Ju.A., Kuznik B.I. Citokiny pri immunomodulirujushhej terapii detej s hronicheskim gastroduodenitom // Immunologija. 2005. T. 26, no. 6. pp. 324–344.

22. Scherbak V.A., Hyshiktuev B.S., Aksenova T.A., Malezhik L.P. Vlijanie ventramina na perekisnoe okislenie lipidov u detej, bol'nyh jerozivnym gastroduodenitom // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2005. no. 1. pp. 12–14.

23. Scherbak V.A., Capp A.V. Jendogennaja intoksikacija i jekstrakorporal'nye metody ee korrekcii u detej s hronicheskim gastroduodenitom // Voprosy detskoj dietologii. 2014. T. 12, no. 4. pp. 15–20.

24. Scherbak V.A Rol' immunomoduljatorov v kompleksnoj terapii detej s hronicheskim gastroduodenitom, associirovannym s Helicobacter pylori // Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2008. T. 3, no. 1. pp. 30–35.

25. Scherbak V.A., Scherbak N.M. Laktaznaja nedostatochnost' u detej // Pediatricheskaja farmakologija. 2011. no. 3. pp. 90–93.

26. Scherbak V.A., Scherbak N.M. Novye dannye ob jetiologii i patogeneze hronicheskih gastroduodenitov u detej [Jelektronnyj resurs] // Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2014. no. 3. pp. 148–155. Rezhim dostupa: http://medacadem.chita.ru/zmv (data obrashhenija 10.10.2014).

27. Scherbak V.A., Scherbak N.M., Dremina G.A. Rol' selena v patogeneze i lechenii hronicheskogo gastroduodenita u detej, prozhivajushhih v Chitinskoj oblasti// Pediatrija. Zhurn. imeni G.N. Speranskogo. 2004. no. 6. pp. 103–104.

28. Jusupbekov A.A. Sostojanie immunnoj sistemy u bol'nyh s duodenal'nymi krovotechenijami / A.A. Jusupbekov // Internat. J. of Immunorehabil. 1999. no. 12. p. 88.

29. Jushhuk N.D. Immunitet pri helikobakternoj infekcii / N.D. Jushhuk, I.V. Maev, K.G. Gurevich // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 2002. no. 3. pp. 37–45.

30. Jarilin A.A. Sistema citokinov i principy ejo funkcionirovanija v norme i patologii / A.A. Jarilin // Immunologija. 1997 no. 5. pp. 7–14.

31. Audibert C. Correlation between IL-8 induction, cagA status and vacA genotypes in 153 French Helicobacter pylori isolates / Res Microbiol. 2000. Vol. 151, no. 3. pp. 191–200.

32. Faller G. Prevalence and specificity of antigastric autoantibodies in adolescents infected with Helicobacter pylori // J. Pediatr. 2002. Vol. 140, no. 1. pp. 68–74.

33. Helander H.F. The normal gastric mucosa. // In: Stomach. Ed. By S. Gustafson et al. London: Churchill Livingstone. 2002. pp. 1–20.

34. Krenska-Wiacek A. Flow cytometric analysis of peripheral blood lymphocytes in children with chronic gastroduodenitis with and without Helicobacter pylori infection // Pol. Merkuriusz Lek. 2002. Vol. 74, no. 13. pp. 107–110.

35. Luzza F. Expression of proinflammatory and Th1 but not Th2 cytokines is enhanced in gastric mucosa of Helicobacter pylori infected children // Dig. Liver. Dis. 2001. Vol. 33, no. 1. pp. 14–20.

36. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. 2012. Vol. 61, no. 5. pp. 646–664.

37. Nedrud Y.G. Helicobacter pylori inflammation and immunity. Review // Nelicobacter. 2002. no. 7, Supp l.1. pp. 24–29.

38. Sakai T. HLA-DQB1 locus and the development of atrophic gastritis with Helicobacter pylori infection // J. Gastroenterol. 1999. Vol. 34, sup l.11. pp. 24–27.

39. Sanduleanu S. Ratio between serum IL-8 and pepsinogen A/C: a marker for atrophic body gastritis // Eur. J. Clin. Invest. 2003. Vol. 33, no. 2. pp. 147–54.

40. Scotiniotis I.A. Altered gastric epithelial cell kinetics in Helicobacter pylori-associated intestinal metaplasia: implications for gastric carcinogenesis // Int. J. Cancer. 2000. Vol. 85, no. 2. pp. 192–200.

41. Selby W.S. Lymphocytes subpopulation in the human small intestine. The finding in normal mucosa // Clin. Exp. Immunol. 2003. Vol. 52. pp. 219–228.

42. Shcherbak V.A. Influence of peptide bioregulators on cytokine production in children with chronic gastroduodenitis // Abstracts of 12-th International Congress of immunology. Montreal, 2004. // Clinical and Investigative Medicine. 2004. Vol. 27, no. 4. p. 597.

43. Shcherbak V.A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis //Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005. Vol. 3, Suppl. 1. p. 1559.

44. Shcherbak V.A. Normal immune reaction in children with chronic gastroduodenitis / V. Shcherbak // The eleventh international symposium of the Japan-Russia Medical exchange. Niigata, 2004. Abstract 2. Suppl. p. 155.

45. Sousa M.B. Prevalence of Helicobacter pylori infection in children evaluated at «Hospital de Clinicas de Porto Alegre», RS, Brazil // Arq. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 38, no. 2. pp. 132–137.

46. Tytgat G.N. Review article: Helicobacter pylori: where are we and where are we going? // Aliment.Pharmacol.Ther. 2000. Vol. 14, Suppl. no. 3. pp. 55–8.

47. Spaziani E. Duodenal ulcer and Helicobacter // Minerva Med. 2011. Vol. 92, no. 1. pp. 1–5.

48. Wolle K. Epidemiology and pathogenesis of Helicobacter pylori infection // Wien. Med. Wochenschr. 2012. Vol. 152, no. 5–6. pp. 117–22.

49. Xia H.H. Antral-type mucosa in the gastric incisura, body, and fundus (antralization): a link between Helicobacter pylori infection and intestinal metaplasia? // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 95, no. 1. pp. 114–121.

50. Zwolinska D. Prevalence of Helicobacter pylori-specific IgG and IgA in children and adolescents with chronic gastritis // Pol. Merkuriusz Lek. 2010. Vol. 46, no. 8. pp. 272–273.

УДК 616.98:578.828.6

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В ПЕНИТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ КАРАГАНДИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Сарсекеева Н.Е., Кошерова Б.Н.

РГП «Карагандинский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Караганда, e-mail: sarsekeeva.04@mail.ru

В статье описаны проблемы распространения ВИЧ-инфекции среди осужденных, находящихся в следственных изоляторах и других учреждениях уголовно-исполнительной системы в условиях полной или частичной изоляции. Указаны пики уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией в пенитенциарной системе Республики Казахстан. Проведен анализ распространенности ВИЧ-инфекции в пенитенциарных учреждениях Карагандинской области за 2014 г. Проанализирован гендерный состав ВИЧ-инфицированных осужденных в пенитенциарных учреждениях. Отмечены данные распределения ВИЧ-инфицированных больных по клиническим стадиям ВИЧ-инфекции. Представлены данные по проведению ВААРТ ВИЧ-инфицированным лицам в пенитенциарной системе области. Применение ВААРТ в условиях пенитенциарной системы приводит к увеличению CD4-лимфоцитов и снижению РНК ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией в процессе лечения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, пенитенциарные учреждения, ВААРТ, Карагандинская область

HIV-INFECTION IN PENITENTIARIES OF KARAGANDA REGION

Sarsekeyeva N.Y., Kosherova B.N.

Karaganda state medical university Ministry of health of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, e-mail: sarsekeeva.04@mail.ru

The article describes the prevalence of HIV-infection among inmates of detention centers and other institutions of the penal system, in full or partial isolation. These peaks in the incidence of HIV in the prison system of the Republic of Kazakhstan. The prevalence of HIV-infection in prisons Karaganda region for 2014 to assess the gender composition of HIV-infected prisoners in prisons. Marked data distribution of HIV-infected patients in clinical stage of HIV-infection. The data on HAART for HIV-infected persons in the prison system area. The use of HAART in the penitentiary system leads to an increase in CD4-lymphocytes and reduction of HIV RNA in patients with HIV-infection during treatment.

Keywords: HIV-infection, AIDS, penitentiaries, HAART, Karaganda region

ВИЧ/СПИД является пандемией со случаями инфекции, зарегистрированными практически во всех странах мира. Наибольшую проблему представляет распространение ВИЧ-инфекции среди отдельных социальных категорий, в силу тех или иных причин находящихся в условиях информационной, социальной или физической изоляции от общества. Это, прежде всего, осужденные, отбывающие наказание в местах лишения свободы, а также находящиеся в следственных изоляторах и других учреждениях уголовно-исполнительной системы в условиях полной или частичной изоляции. В связи с этим существенное влияние на ухудшение течения эпидемического процесса оказывает наличие большого резервуара ВИЧ-инфекции в пенитенциарных учреждениях [1].

В тюрьмах как развитых, так и развивающихся странах преимущественно находятся члены общества, часто страдающие алкоголизмом, наркоманией и другими социальными болезнями. Незащищенные сексуальные отношения, обычно практикуемые в пенитенциарных учреждениях, и парентеральное введение наркотиков повышают риск заражения ВИЧ-инфекцией [1].

Борьба со СПИД в Казахстане является одним из приоритетных направлений в работе по охране здоровья населения, как в гражданском, так и пенитенциарном секторах. Доля лиц, выявляемых в пенитенциарной системе, ежегодно составляет в среднем около 30% в структуре зарегистрированных случаев, что является свидетельством ухудшения ситуации в некоторых следственных изоляторах и исправительных учреждениях Республики Казахстан.

В Казахстане зарегистрировано три волны подъема уровня заболеваемости: 1996, 2001 и 2006 гг. В пенитенциарной системе в эти же периоды также зарегистрировано три подъема уровня заболеваемости. Наибольшее число ВИЧ-инфицированных осужденных содержится в регионах, где сосредоточено наибольшее число исправительных учреждений, а именно в Карагандинской, Восточно-Казахстанской и Алматинской областях [4].

Прогрессирующий рост наркомании в обществе приводит к естественному увеличению количества потребителей внутривенных наркотиков в исправительных учреждениях. Употребление инъекционных наркотиков является движущим фактором распространения эпидемии в Казахстане, и парентеральный путь в развитии эпидемии составляет 70% [4].

ВИЧ-инфицированным больным с низким иммунным статусом при CD4-лим-

фоцитах ниже 350 клеток/мкл рекомендуется ВААРТ. Применение ВААРТ в условиях пенитенциарной системы приводит к увеличению CD4-лимфоцитов и снижению РНК ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией в процессе лечения. Отличительными особенностями ВААРТ в пенитенциарных учреждениях являются: возможность ежедневного получения антиретровирусных препаратов, своевременный клинико-лабораторный контроль за возможным развитием побочных эффектов и немедленная их коррекция [2, 3, 5].

Цель исследования: изучение распространенности заболеваемости ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях Карагандинской области.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных больных, состоявших на диспансерном учете в ГУ «Карагандинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД» и пенитенциарных учреждениях Карагандинской области.

Результаты исследования и их обсуждение

В Карагандинской области на конец 2014 г. зарегистрировано кумулятивно 3919 случаев ВИЧ-инфекции. В пенитенциарных учреждениях Карагандинской области на конец 2014 г. на диспансерном учете состоит 350 ВИЧ-инфицированных лиц, что составляет 8,9% от общего количества ВИЧ-инфицированных по области. Рост ВИЧ-инфекции отмечался за счет прибывших из других областей в пенитенциарные учреждения Карагандинской области в 2014 г., а также с расформированием исправительных учреждений в некоторых регионах Республики Казахстан, в частности в Алматинской области.

Среди заключенных по гендерному составу наблюдалось превалирование лиц мужского пола – 259 человек, что составило 74%. Количество ВИЧ-инфицированных женщин составило 91 человек (26%).

Из общего числа больных ВИЧ-инфекцией (350 больных) I клиническую стадию имели 108 (30,9%) человек, II клиническую стадию – 124 (35,4%), III клиническую стадию – 109 (31,1%), IV клиническую стадию – 9 (2,6%). Удельный вес количества ВИЧ-инфицированных лиц, состоящих на учете в продвинутых стадиях, составил 33,7% (рис. 1).

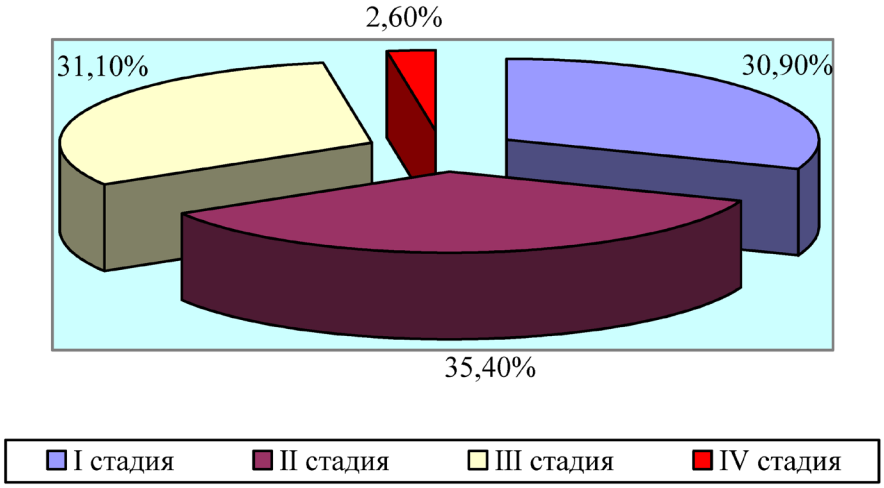


Рис. 1. Распределение ВИЧ-инфицированных больных по клиническим стадиям в пенитенциарных учреждениях Карагандинской области

В Республике Казахстан с 2005 г. введена национальная программа по лечению ВИЧ-инфицированных антиретровирусными препаратами. С целью увеличения продолжительности и улучшения качества жизни ВИЧ-инфицированным больным проводится высокоактивная антиретровирусная терапия. Лечение проводится и осужденным ВИЧ-инфицированным в пенитенциарной системе Карагандинской области, нуждающихся в ВААРТ.

Схемы лечения подбираются индивидуально с учетом иммунного статуса, сопутствующих и оппортунистических заболеваний. Лечение по схемам ВААРТ проводится длительно, пожизненно. Успех лечения до-

стигается при высокой приверженности, т.е. строгом соблюдении режима лечения с приемом более 95 % назначенных доз и выполнением назначений врача.

На конец 2014 г. в пенитенциарных учреждениях Карагандинской области ВААРТ получали 194 ВИЧ-инфицированных больных, из них мужчин – 142 (73,2 %), женщин – 52 (26,8 %). В сравнении с 2013 г. ВААРТ получали 183 ВИЧ-инфицированных осужденных, среди которых мужчин было 135 (73,8 %), женщин – 48 (26,2 %) (рис. 2).

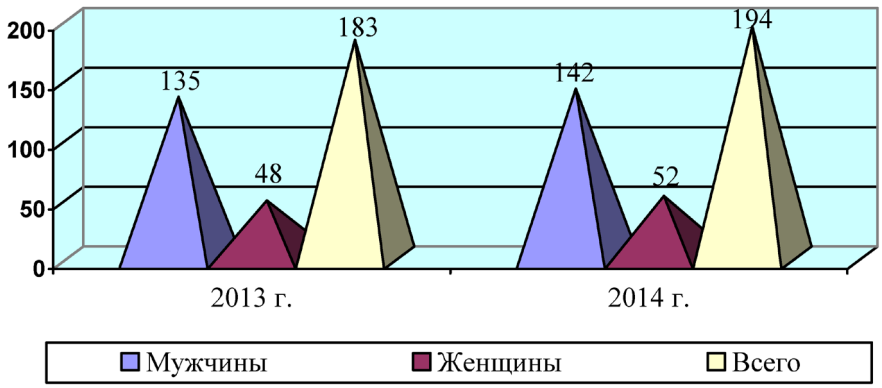


Рис. 2. Распределение ВИЧ-инфицированных больных, принимающих ВААРТ, в пенитенциарных учреждениях Карагандинской области за 2013–2014 гг.

За 2014 г. впервые были взяты на лечение 60 больных с ВИЧ-инфекцией, 13 возобновили лечение после перерыва (рис. 3). Благодаря ВААРТ в настоящее время смертность от ВИЧ-инфекции стала значительно меньше. Основной причиной прерывания ВААРТ среди осужденных являлось убывание в другие города в связи с окончанием срока заключения, где ВИЧ-инфицированные лица становились на диспансерный учет по месту жительства.

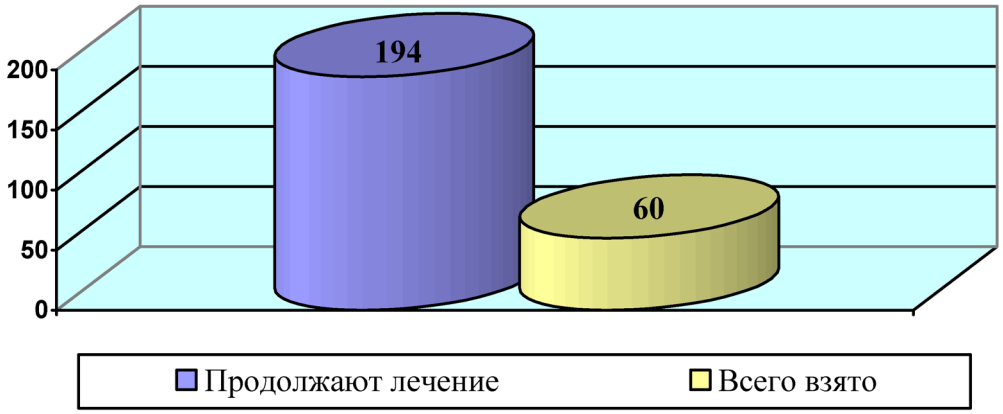


Рис. 3. Проведение ВААРТ ВИЧ-инфицированным больным в пенитенциарных учреждениях Карагандинской области

Для поддержки пациентов и большего охвата ВААРТ в 2013 г. была создана мультидисциплинарная команда (МДК) по формированию приверженности к терапии. Благодаря совместной работе Областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и МДК возрос интерес ВИЧ-инфицированных к ВААРТ, сохранению и улучшению здоровья, что привело к росту новых лиц на лечение ВААРТ.

Выводы

Распространение ВИЧ-инфекции в учреждениях пенитенциарной системы тре-

бует дальнейшего усовершенствования контроля за ВИЧ-инфицированными пациентами с привлечением мультидисциплинарных команд, проведения работ с целью наибольшего охвата ВААРТ всех нуждающихся, усиления мер по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД.

Список литературы

1. Боллини П. ВИЧ в тюрьмах: практическое пособие для пенитенциарных систем независимых государств. – Женева: Формед, 2001. – 306 с.

2. Брико Н.И., Миндлина А.Я. Выбор оптимальных режимов антиретровирусной терапии с учетом особенностей пациентов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 2. – С. 59–62.

3. Жангабылов С.К., Перемыкина Л.А., Чаладзе А.А. Антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных больных. – Медицина. – 2008. – № 2. – С. 46–48.

4. Имангазинов С.Б., Жанахметова Б.К., Бабина Н.И., Мирза Л.В., Ардабаева С.Н., Хасенова Г.Ж. О профилактике ВИЧ/СПИДа в пенитенциарной системе // Астана медициналық журналы. – 2004. – № 1. – С. 44–48.

5. Emery S., Neuhaus J.A., Phillips A.N. et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART Study. J Infect Dis 2008; 197: 1133–1144.

References

1. Bollini P. VICh v tyurmakh: prakticheskoe posobie dlya penitentsiarnykh sistem nezavisimykh gosudarstv. Zheneva: Formed, 2001. 306 p.

2. Briko N.I., Mindlina A.Ya. Vybor optimalnykh rezhimov antiretrovirusnoy terapii s uchetom osobennostey patsientov // Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2011. no. 2. pp. 59–62.

3. Zhangabylov S.K., Peremykina L.A., Chaladze A.A. Antiretrovirusnaya terapiya u VICh-infitsirovannykh bolnykh. Meditsina. 2008. no. 2. pp. 46–48.

4. Imangazinov S.B., Zhanakhmetova B.K., Babina N.I., Mirza L.V., Ardabaeva S.N., Khasenova G.Z. O profilaktike VICh/SPIDa v penitentsiarnoy sisteme // Astana meditsinalyқ zhurnaly. 2004. no. 1. pp. 44–48.

5. Emery S., Neuhaus J.A., Phillips A.N. et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART Study. J Infect Dis 2008; 197: 1133–1144.

УДК 614.2

ЗАДАЧИ РАЗВИТИЯ НАУЧНОЙ ПЛАТФОРМЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ СРЕДА»: ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ

Сафоничева О.Г., Мартынчик С.А.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, e-mail: vyalkov-pr@yandex.ru

Проведен анализ задач развития научной технологической платформы «Профилактическая среда» на принципах системного подхода и совокупности инновационных технологий персонализированной медицины. Представлена концепция «4Р»-медицины: предиктивной (предсказательной), профилактической (превентивной), персонализированной и патисипативной (при участии пациента); указаны приоритеты медицинской науки в решении проблемы увеличения продолжительности жизни для граждан России. Обоснован комплекс мероприятий, направленных на реализацию новых технологических решений с применением информационных технологий, автоматизации индивидуального тестирования; инновационной фармацевтики, клеточных, иммунных и регенеративных технологий, исходя из индивидуальных особенностей организма пациента и риска развития заболевания.

Ключевые слова: научная медицинская платформа, профилактическая среда, персонализированная медицина, технологические решения

OBJECTIVES OF MEDICAL SCIENCE RESEARCH PLATFORM «PREVENTIVE PROTECTION»: TECHNOLOGICAL SOLUTIONS

Safonicheva O.G., Martynchik S.A.

First Moscow State Medical University I.M. Sechenov, Moscow, e-mail: vyalkov-pr@yandex.ru

The objectives of development the scientific technological platform «Preventive environment» on the principles of a systematic approach and a set of innovative technologies of personalized medicine have been done. The concept of «4P» – medicine: predictive, preventive, personalized and participatory (with the participation of the patient) was presented. The priorities of the medical science for solving the problem of the life expectancy increasing for the citizens of Russia were identified. A set of measures, aimed for implementing the new technological solutions was justified with using the information technologies and automation of individual testing. According to this concept, the innovative pharmaceutical, cellular, immune and regenerative technologies have to be based on the personalized features of the patient and the risk of developing the disease.

Keywords: Scientific Medical platform, preventive environment, personalized medicine, technological solutions

Научная платформа медицинской науки «Профилактическая среда» (далее платформа) – наиболее востребованное, актуальное, прорывное, активно развивающееся направление. Платформа – это интегрированная программа исследований по приоритетным направлениям развития медицинской науки, направленная на создание инновационных продуктов и технологий персонализированной медицины (ПМ), реализуемая ведущими научными коллективами и исследователями [1].

Создание платформы должно обеспечить в будущем перенос акцента с «медицины болезни» на предиктивную и персонализированную как оптимальную с точки зрения качества жизни, экономического бремени и ответов на запросы рынка труда. ПМ во многих странах рассматривается как одна из приоритетных сфер, с очевидным вкладом в повышение качества и продолжительности жизни [3].

Ориентиры ее развития лежат в двух ключевых плоскостях:

– социальной – борьба с распространенными и сложными мультифакторными заболеваниями;

– экономической – создание научных заделов и технологий решения крупных исследовательских проблем, которые позволят интегрироваться в мировое научное пространство.

Создание платформы открывает окна возможностей – спрос на поддержание качества жизни, инновационные технологии ПМ, неинвазивные экспресс-технологии скрининга и мониторинга, дистанционные методы получения медицинских услуг, характеризующиеся профилактической направленностью, безопасностью, высокой эффективностью.

Цель исследования – обоснование подходов к развитию технологической платформы «Профилактическая среда» на принципах инновационных технологий персонализированной медицины, направленных на реализацию новых технологических решений и развития клинико-эпидемиологических исследований.

Задачи платформы «Профилактическая среда»:

1. Сформировать единые приоритеты развития ПМ для создания долгосрочных научных, инновационных и производственных стратегических программ.

2. Модернизировать инфраструктуру и обеспечить потребность в специалистах для развития новых технологий.

3. Способствовать достижению положительной динамики демографических показателей за счет снижения заболеваемости, смертности, увеличения продолжительности и качества жизни, роста численности населения России.

Методы исследования: обзор литературы и анализ официальных материалов, системный и сравнительный анализ.

Анализ официальных материалов свидетельствует о новой стратегии и задачах развития медицинской науки на период до 2025 г., утвержденной Приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 апреля 2013 г. № 281 «Об утверждении научных платформ медицинской науки».

Научные платформы представляют собой новые технологические решения в сфере медицины и здравоохранения. Платформа «Профилактическая среда» – это единое пространство, включающее центры трансляционной медицины, аппаратно-программные комплексы, аналитические устройства, интеллектуальные методы и программные средства, предназначенные для прогнозной и индивидуальной оценки здоровья человека и эффективности оздоровительно-профилактических программ [3].

Мероприятия, направленные на реализацию платформы, разделяются на фундаментальные и прикладные исследования. К фундаментальным исследованиям относятся разработка технологий генетического тестирования, геномных, протеомных и метаболомных технологий (идентификация метаболитов в клетках, тканях, органах, биологических жидкостях), биомаркеров.

Фундаментальные исследования включают: изучение механизмов и анализ совокупности маркеров преждевременного и выраженного атерогенеза; изучение механизмов старения сосудистой системы, трансформации в болезнь; изучение пищевого статуса для ранней диагностики нарушений питания и риска развития ОХНЗ, связанных с питанием; изучение механизмов развития ОХНЗ и маркеров факторов их риска; разработка модели оценки риска и прогноза развития ОНИЗ при воздействии факторов риска среды обитания.

К прикладным исследованиям в рамках платформы относят: создание технологии ранней диагностики и профилактики преждевременного и выраженного атерогенеза; создание индивидуального генетического паспорта ОНИЗ человека; разработка системы биомониторинга и управления рисками эколого-зависимых заболеваний; разработка системы безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов; разработка новой технологии ПМ.

Приоритеты развития ПМ в России – ответ на вызовы, обусловленные ростом смертности от основных хронических неинфекционных заболеваний (ОХНЗ), снижением средней продолжительности жизни, экономическим ущербом для общества [3]. В России неинфекционные заболевания обуславливают 86,5 % смертей. Четыре группы ОХНЗ – сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, хронические заболевания легких и диабет – приводят к каждым трем из пяти случаев смерти людей в мире и наносят огромный социально-экономический ущерб.

Наиболее эффективной в связи с этим в настоящее время признано декларирование и развитие так называемой «4Р»-медицины: предиктивной (предсказательной), профилактической (превентивной), персонализированной, партисипативной (при участии пациента) [8]. На первый план в решении проблемы увеличения продолжительности жизни для жителей России выходит именно профилактическое направление, приоритет сохранения здоровья у здоровых граждан, мотивирование населения к здоровому образу жизни и ответственному отношению к своему здоровью.

Предиктивная медицина – аналог словосочетания «предсказательная медицина». Смысл ее заключается в определении индивидуальной предрасположенности к развитию заболеваний на молекулярно-генетическом уровне, обусловленных мутацией и генетическими полиморфизмами [1]. Цель предиктивной медицины – это раннее выявление наследственной предрасположенности человека к ОХНЗ, что может позволить своевременно проводить профилактические мероприятия для предупреждения их развития, улучшить состояние здоровья, повысить качество и увеличить продолжительность активного периода жизни.

Идея профилактической и персонализированной медицины заключается в персонифицированном управлении состоянием здоровья и резервами организма. Ее основная цель – продление полноценной здоровой жизни человека до естественных, биологически обусловленных пределов. Ее главная задача – выявление изменений в организме, способных вести к заболеваниям

и принятие адресных мер, направленных на предотвращение болезней [8].

Основные направления профилактической и персонализированной медицины: раннее выявление заболеваний (инновационные технологии скрининга) и постоянный мониторинг ассоциированных с доклиническими медицинскими технологиями; оценка потенциала (профилей) здоровья и снижение индивидуальных рисков для здоровья; выработка стратегии по снижению рисков [1].

Идея превентивной и персонализированной медицины начала воплощаться в жизнь одновременно с развитием методов молекулярно-генетического тестирования. Генетическое тестирование позволяет получить информацию о потенциальном индивидуальном риске возникновения определённой болезни.

Для ПМ особый интерес представляет генетический паспорт здоровья, который содержит информацию об особенностях структуры ДНК, индивидуальной предрасположенности к ряду мультифакторных заболеваний, а также рекомендации для пациента и его лечащего врача по профилактике ОХНЗ с повышенным риском.

ПМ на платформе «Профилактическая среда» – это использование геномных и молекулярных технологий для улучшения системы здравоохранения, новых методов молекулярного анализа для оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их «управлением» (профилактика, лечение); она должна изменить разработку и использование профилактических и лечебных вмешательств.

Методическое обеспечение платформы определяется основными трендами науки: прочтение гена, конвергенция технологий (геномные, постгеномные, клеточные, технологии биоинженерии, технологии инновационных лекарств, технологии создания электронной компонентной базы) и развитие сопряженных с ней отраслей (биоинформатика, инновационная фармацевтика и др.) [1, 8].

Продукция платформы: инновационные фармпрепараты, диагностические системы на основе молекулярных и клеточных мишеней, приборы для диагностики и лечения.

ПМ – результат эволюционного развития доказательной медицины.

Доказательная медицина – это технологии сбора, анализа, обобщения и интерпретации информации, позволяющие принимать доказательные решения по профилактике, диагностике, лечению заболеваний и организации здравоохранения [7].

Уровни реализации доказательной медицины:

популяционный уровень (популяционная диагностика, популяционные риски, оценка эффективности профилактических мероприятий);

индивидуальный уровень – (клиническая и преклиническая диагностика, индивидуальные риски, оценка эффективности лечения, индивидуальная профилактика).

Для человека характерен относительно небольшой уровень генетических различий (на уровне индивидуальных геномов) на фоне большой фенотипической вариабельности.

Генетическое разнообразие популяций и наблюдаемые различия распространенности болезней человека сформировались в ходе расселения современного человека под действием миграций, дрейфа генов и резких изменений эффективной численности популяции.

Биологический эффект отдельных генетических вариантов (мутаций или полиморфизмов) в отношении болезни, как правило, стабилен. При этом сила эффекта (относительный вклад маркера в болезнь или риск ее развития) может значительно варьировать на популяционном и индивидуальном уровне по причине различного средового окружения, модифицирующих взаимодействий ген-ген и ген-среда.

Новые подходы к ПМ [8]:

– генетическое тестирование индивидов, от генной обусловленности к диагностике и профилактике болезней и к индивидуальному лечению.

– генетический скрининг на популяционном уровне, от структуры генетического разнообразия, связанного с риском ОХНЗ, к прогнозу здоровья и эффективному профилактическому вмешательству.

Новые мощные инструменты описания и анализа генетической структуры популяции дают надежду на быстрый прогресс в каталогизации генетического разнообразия, связанного с риском развития распространенных болезней и эффективностью лекарственной терапии, на надежную связь фундаментальных научных данных с доказательными рекомендациями для ПМ.

Базовыми технологиями ПМ являются [9, 10]:

молекулярная медицина – зона конвергенции технологий мультимерной биоло-

гии, базируется на изучении совокупности ДНК, РНК, белков, метаболитов:

– геномика – совокупность генов и мутаций, приводящих к предрасположенности болезни;

– протеомика – совокупность белок-кодирующей информации в геноме;

– метаболомика – идентификация метаболитов в клетках, тканях, органах, биологических жидкостях у человека в конкретных условиях;

– биомаркеры – индикаторы состояния здоровья или риска заболевания;

– информационные технологии – модель пациента с использованием биомаркеров, прогноза развития заболеваний и их исходов;

– инновационные технологии донозологической диагностики и вмешательства с профилактической направленностью.

Возрастающая сложность информации о пациенте создает основу для интеграции медицинских, организационных и информационных технологий и аналитических инструментов: создание новых инновационных технологий скрининга для оценки резервов здоровья; использование нескольких биомаркеров предрасположенности к болезни и их комбинаций; использование минимально инвазивных инструментов для диагностики резервов здоровья; использование методов комплементарной медицины [4].

Технологическая основа для персонализированной (индивидуальной) медицины – методы индивидуального подхода, персонификация воздействия [5, 6, 11].

В становлении ПМ приоритет отдается развитию новых подходов и технологий:

для доклинических методов исследования, автоматизации тестирования и разработки индивидуальных профилактических программ, исходя из предрасположенностей организма пациента к развитию социально значимых мультифакторных заболеваний;

для создания биоинформационных, постгеномных и протеомных технологий и инновационной фармацевтики для направленного терапевтического воздействия.

Определены ключевые векторы исследований и разработок: технологии индивидуального генетического тестирования (геномная паспортизация человека); рост потребностей в технологиях персонализированной медицины (методы индивидуального подхода, доклинические методы исследования и диагностики предрасположенности к болезням, рост спроса на неинвазивную диагностику, дистанционные методы диагностики и контроля; развитие принципов таргетной медицины; развитие методов управления когнитивными функциями; инструменты раннего выявления, прогноза и оценки эффективности лечения (молекулярно-генетические, биохимические и иммунологические маркеры).

Финансирование научной платформы «Профилактическая среда» осуществляется с привлечением бюджетных и внебюджетных источников:

Государственное задание в рамках научной платформы, с организацией внутренней и внешней экспертизы проектов, отчетов НИР по ГОСТу.

Грантовое финансирование проектов через фонды РНФ, РФФИ, ФЦП Минобразования (инициативные проекты, региональные, межстрановые).

Основные результаты реализации платформы направлены на формирование единой профилактической среды как комплекса информационных, физических, социальных и экономических факторов, обеспечивающих здоровый образ жизни и профилактику ОХНЗ для снижения смертности населения Российской Федерации.

Реализация проектов в рамках платформы будет осуществляться на основании комплексного подхода, основанного на привлечении фундаментальных разработок, развитии новых технологических решений и клинико-эпидемиологических исследований.

Программирование работ на платформе «Профилактическая среда» включает разработку: [2, 8, 9, 10]

1) инновационных методов скрининга для прогностической оценки резерва здоровья и раннего выявления предрасположенности к ОНЗ, предикторов и биомаркеров;

2) системы персонализированной профилактики ОХНЗ, в том числе нейродегенеративных, психических и психосоматических заболеваний;

3) медицинской информационной системы ПМ (модель инновационного скрининга и мониторинга, профилактические технологии и индивидуальные программы минимизации риска ОХНЗ, организационные технологии построения системы коммуникации и модели пациента, информационные технологии, моделирование, алгоритмы и программное обеспечение, аппаратно-программные средства и аналитические инструменты).

Заключение

1. Научно обоснованы задачи развития технологической платформы «Профилакти-

ческая среда» на принципах инновационных технологий ПМ, обеспечивающие переход от реактивной медицины к предсказательной, превентивной и персонализированной, от «медицины болезни» к «медицине здоровья», направленной на предупреждение болезни, активное участие пациента.

2. Показано, что наиболее перспективным направлением в решении комплекса задач ПМ является внедрение в практику профилактических обследований, генетического тестирования и информационных технологий для разработки алгоритмов прогностической оценки предрасположенности к заболеваниям, а также планирования оздоровительно-профилактических программ.

3. Разработка медицинской информационной системы инновационных методов скрининга и мониторинга позволит оценить резервы здоровья, выделить среди асимптоматического контингента пациентов с преклиническими стадиями заболеваний и лиц с факторами риска их развития, включая отклонения в физическом и ментальном здоровье, создать предпосылки для индивидуальной патогенетической терапии.

Список литературы

1. Вялков А.И., Мартынчик С.А., Полесский В.А., Ковров Г.В. Концепция персонализированной медицины в предметной области «Нейромедицина» на технологической платформе «Медицина здоровья». Здравоохранение Российской Федерации. – 2014. – Т. 58, № 6. – С. 4–9.

2. Калинина А.М., Мартынчик С.А., Сырцова Л.Е. Разработка, реализация и оценка программ профилактики неинфекционных заболеваний. Методическое письмо / Под ред. Оганова Р.Г., Хальфина Р.А., М., 2002. – 68 с.

3. Каминский И.П., Огородова Л.М., Патрушев М.В., Чулок А.А. Медицина будущего: возможности для прорыва сквозь призму технологического прогноза // Форсайт. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 14–27.

4. Мартынчик С.А., Шерашов В.С., Соколова Е.И. Технология формализации протокола скринингового обследования, основанная на доказательствах // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2000. – № 4. – С. 87.

5. Сафоничева О.Г., Кузнецова О.В. Способ оценки функционального состояния человека // Патент на изобретение RUS 2137421 16.07.1997.

6. Сафоничева О.Г. Способ коррекции функционального состояния организма человека // Патент на изобретение RUS 2163795 02.03.2000.

7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: «Медиа Сфера», 1998. – 352 с.

8. Golubnitschaja O., Costigliola V., EPMA: General Report & Recommendations in Predictive, Preventive and Personalized Medicine 2012: White Paper of the European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine. The EPMA J. 2012. 3:14.

9. Golubnitschaja et al. Summary Report – Special Session «Biomarker Discovery, Validation, Standardization and Practical Application in Medical Practice» The EPMA J. 2012, 3:14.

10. Golubnitschaja et al. Summary Report – Special Session «Patient-Specific Modelling» The EPMA J. 2012, 3:14.

11. Safonicheva O.G. New international education project in Predictive, Preventive and Personalized Medicine. The EPMA J. – 2014. – Т. 5. – № S1. – С. A20.

Reference

1. Vyalkov A.I., Martynchik S.A., Polesskiy V.A., Kovrov G.V. Kontseptsiya personalizirovannoy meditsiny v predmetnoy oblasti «Neyromeditsina» na tekhnologicheskoy platforme «Meditsina zdorovya». Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii. 2014. T. 58. no. 6. pp. 4–9.

2. Kalinina A.M., Martynchik S.A., Syrtsova L.E. Razrabotka, realizatsiya i otsenka programm profilaktiki neinfektsionnykh zabolevaniy. Metodicheskoe pismo / Pod red. Oganova R.G., Khalfina R.A. M., 2002. 68 p.

3. Kaminskiy I.P., Ogorodova L.M., Patrushev M.V., Chulok A.A. Meditsina budushchego: vozmozhnosti dlya proryva skvoz prizmu tekhnologicheskogo prognoza // Forsayt. 2013. T. 7. no. 1. pp.14–27.

4. Martynchik S.A., Sherashov V.S., Sokolova E.I. Tekhnologiya formalizatsii protokola skriningovogo obsledovaniya, osnovannaya na dokazatelstvakh // Problemy standartizatsii v zdravookhranenii. 2000. no. 4. p. 87.

5. Safonicheva O.G., Kuznetsova O.V. Sposob otsenki funktsionalnogo sostoyaniya cheloveka // Patent na izobretenie RUS 2137421 16.07.1997.

6. Safonicheva O.G. Sposob korrektsii funktsionalnogo sostoyaniya organizma cheloveka // Patent na izobretenie RUS 2163795 02.03.2000.

7. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Klinicheskaya epidemiologiya: Osnovy dokazatelnoy meditsiny. – M.: «Media Sfera», 1998. 352 p.

8. Golubnitschaja O., Costigliola V., EPMA: General Report & Recommendations in Predictive, Preventive and Personalized Medicine 2012: White Paper of the European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine. The EPMA J. 2012. 3:14.

9. Golubnitschaja et al. Summary Report Special Session «Biomarker Discovery, Validation, Standardization and Practical Application in Medical Practice» The EPMA J. 2012, 3:14.

10. Golubnitschaja et al. Summary Report Special Session «Patient-Specific Modelling» The EPMA J. 2012, 3:14.

11. Safonicheva O.G. New international education project in Predictive, Preventive and Personalized Medicine. The EPMA J. 2014, T. 5. no. S1. p. A20.

УДК 618.1-006:616-097

ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ В ТКАНЯХ И КРОВИ БОЛЬНЫХ ПРИ САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ И СОЧЕТАННЫХ ОПУХОЛЯХ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН

Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П., Ежова М.О.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Методом ИФА исследовали титр антител (АТ) к антигенам (АГ) инфекционных агентов в тканях гиперпластических новообразований и сыворотке крови 156 больных 45-59 лет при раке молочной железы (РМЖ), первичном раке тела матки, сочетании рака молочной железы с миомой матки (T_{1-3},N_{0-1},M_0, ст. I-II, G1-2), самостоятельной миоме матки и узловой форме фиброзно-кистозной мастопатии (УФКМ). Установлено увеличение титра IgG к АГ простого герпеса, рода «хламидия» и «микоплазма», а также к так называемой mix-инфекции. Титр IgG к АГ цитомегаловируса был повышен только в крови пациенток, имеющих УФКМ или РМЖ. При самостоятельной миоме матки в крови и ткани опухоли обнаружены АТ только к АГ простого герпеса. Для выявления закономерностей повышения титра IgG и его связи с нарушением метаболизма при опухолях необходимо продолжение исследований.

Ключевые слова: антитела, инфекционные агенты, опухоли женской репродуктивной системы

DETECTION OF ANTIBODIES TO ANTIGENS OF INFECTIOUS AGENTS IN TISSUES AND BLOOD OF PATIENTS WITH SOLITARY AND COMBINED TUMORS OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P., Ezhova M.O.

FSBI «Rostov Research Oncological Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

The titer of antibodies (AB) to antigens (AG) of infectious agents was studied by the ELISA method in tissues of hyperplastic tumors and blood serum of 156 patients aged 45-59 with breast cancer (BC), primary uterine carcinoma, combined breast cancer and hysteromyoma (T_{1-3},N_{0-1},M_0, st. I-II, G1-2), solitary hysteromyoma and nodular form of fibrocystic breast disease (NFBD). Increased titer of IgG to herpes simplex virus, chlamydia and mycoplasma AG, as well as to the so-called mix infection was detected. The titer of IgG to cytomegalovirus AG was increased only in patients with NFBD or BC. In solitary hysteromyoma, only AB to herpes simplex virus AG were found in blood and tumor tissue. Further research is needed to identify the patterns of IgG titer increase and its connection with metabolic disorder in patients with tumors.

Keywords: antibodies, infectious agents, tumors of the female reproductive system

Роль инфекционных агентов – вирусов и микроорганизмов – в процессе злокачественного роста обычно рассматривают с двух позиций: инфекция как кофактор канцерогенеза и инфекция как основной этиологический фактор, приводящий к развитию неоплазмы. Согласно современным представлениям злокачественные новообразования могут быть индуцированы не только химическими и физическими факторами, но и биологическими агентами. К инфекционным агентам, являющимися канцерогенными для человека, Международным агентством по изучению рака отнесены вирусы гепатита В и С, папилломы 16 и 18 типов, Эпштейна – Барр, иммунодефицита человека. В последнее время большое внимание уделено изучению вирусов семейства герпеса, на участие которых в развитии рака яичников и цервикального канцерогенеза совместно с вирусами папиллом указывают многие исследователи [1–3], при раке желудка и толстой кишки [4], раке предстательной железы [5], ретинобластоме [6]. Сеньчуковой М.А. и Стадниковым А.А. [7] выдвинута гипотеза о том, что источником экзогенного генетического материала, обладающего онкогенными свойствами и способного интегрироваться в геном клеток и вызывать злокачественную их трансформацию, могут являться не только вирусные онкогены, но и генетические элементы бактерий.

Целью исследования являлось определение наличия IgG в тканях опухолей и сыворотке крови больных и сопоставление результатов с локализацией новообразований.

Материалы и методы исследования

Исследована ткань гиперпластического образования и сыворотка крови 156 больных 45–59 лет, из них:

37 больных раком молочной железы (РМЖ, самостоятельный первичный вариант процесса, $T_{1-3}N_{0-1}M_0$), 25 больных первичным раком тела матки (РТМ, самостоятельный процесс, $T_{1-2}N_1M_0$), 36 при сочетании рака молочной железы ($T_{1-2}N_1M_0$) с миомой матки, 31 больная узловой формой фиброзно-кистозной мастопатии (УФКМ), 27 больных самостоятельной миомой матки (ММ). Большинство больных раком имели II А стадию процесса, при определении стадии по системе TNM распространенность $T_2N_1M_0$ имели 80,6% больных РМЖ и 64,0% РТМ, степень дифференцировки – G1 и G2. У всех больных, имеющих РМЖ, структура опухоли морфологически была представлена инфильтрирующим протоковым раком. У больных РТМ гистологическая структура опухоли была представлена аденокарциномой (21 пациентка, т.е. 84% от общего количества больных) и аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией (4 пациентки из 25 – 16%). Все пациентки находились в перименопаузальном и раннем менопаузальном периоде.

В образцах ткани опухоли и сыворотке крови больных было исследовано наличие IgG к антигенам простого вируса герпеса, цитомегаловируса, а также рода «хламидия» и «микоплазма». Из хирургического материала опухоли готовили 10% гомогенаты на стерильном физиологическом растворе, центрифугировали при 1,5 тыс. об/мин. Сыворотку крови получали после образования сгустка центрифугированием при 1,5 тыс. об/мин., затем в цитозольной фракции и сыворотке определяли титр антител по содержанию IgG методом ИФА со стандартными тест-наборами. Тест считался положительным при значениях К > 1,1.

Результаты исследования и их обсуждение

Тест на наличие IgG был положительным у большинства пациенток (К = 1,3–5,5), однако его цифровые значения оказались различными при самостоятельных и сочетанных новообразованиях молочной железы и матки, результаты представлены в табл. 1 и 2.

Установлено, что в ткани молочной железы 78,4% больных при самостоятельном варианте развития злокачественного процесса имел место высокий титр IgG к антигенам простого вируса герпеса – К = 1,3–5,5. Антитела к антигенам рода «хламидия» и «микоплазма» обнаруживались в единичных случаях у больных указанной группы (табл. 1).

Таблица 1

Содержание антител к антигенам инфекционных агентов в тканях опухолей органов женской репродуктивной системы

Показатель (+)	Самостоятельные опухоли молочной железы	Самостоятельные опухоли тела матки	Полинеоплазия (РМЖ + ММ)			
	РМЖ (n = 37)	УФКМ (n = 31)	РТМ (n = 25)	ММ (n = 27)	РМЖ (n = 36)	ММ (n = 36)
IgG к АГ простого герпеса	29 чел. (78,4%)	15 чел. (48,4%)	18 чел. (72,0%)	19 чел. (70,4%)	4 чел. (11,1%)	–
IgG к АГ цитомегаловируса	–	–	–	–	–	–
IgG к АГ «хламидия»	2 чел. (5,4%)	–	4 чел. (16,0%)	–	12 чел. (33,3%)	16 чел. (44,4%)
IgG к АГ «микоплазма»	2 чел. (5,4%)	8 чел. (25,8%)	4 чел. (16,0%)	–	–	–
IgG к АГ mix-инфекции	4 чел. (10,8%)	7 чел. (22,8%)	4 чел. (16,0%)	–	–	–

Напротив, при сочетании рака молочной железы и миомы матки высокий титр антител к антигенам простого вируса имели только 11,1% больных, а антитела к антигенам рода «хламидия» обнаружены у одной трети больных.

Интересно, что в ткани доброкачественной опухоли – узловой форме фиброзно-кистозной мастопатии практически у половины больных выявлен высокий титр IgG к антигенам простого вируса герпеса, а у 25% больных – к антигену рода «микоплазма».

При наличии самостоятельных опухолевых процессов в теле матки, вне зависимости от их природы – рак эндометрия или миома, в ткани опухоли более чем в 70% случаев выявлен высокий титр IgG (К = 1,3–5,1) к антигенам простого вируса герпеса. При этом в ткани рака эндометрия 16,0% больных он сочетался одномоментно с высоким титром антител к антигенам рода «хламидия» и «микоплазма». В ткани миомы матки при самостоятельно развивающемся процессе обнаруживались только антитела к антигенам

простого вируса герпеса, тогда как при сочетании со злокачественным процессом молочной железы в ткани миомы обнаружены только антитела к антигенам рода «хламидия».

Цифровые значения титров антител к антигенам вируса простого герпеса в ткани опухолей в целом коррелировали с аналогичными показателями в сыворотке крови соответствующих больных (табл. 2). Однако в отношении других исследованных инфекционных агентов имелись определенные различия.

Таблица 2

Содержание антител **к** антигенам инфекционных агентов в крови больных опухолями органов женской репродуктивной системы

Показатель	Самостоятельные опухоли молочной железы		Самостоятельные опухоли тела матки		Полинеоплазия (РМЖ + ММ) (n = 36)
	РМЖ (n = 37)	УФКМ (n = 31)	РТМ (n = 25)	ММ (n = 27)	
IgG к АГ простого герпеса	30 чел. (81,1%)	23 чел. (74,2%)	17 чел. (45,9%)	18 чел. (66,7%)	7 чел. (19,4%)
IgG к АГ цитомегаловируса	13 чел. (35,1%)	23 чел. (74,2%)	–	–	–
IgG к АГ рода «хламидия»	9 чел. (24,3%)	7 чел. (22,6%)	4 чел. (16,0%)	–	14 чел. (39,8%)
IgG к АГ рода «микоплазма»	26 чел. (70,3%)	23 чел. (74,2%)	4 чел. (16,0%)	–	–
IgG к АГ mix-инфекции	28 чел. (75,7%)	23 чел. (74,2%)	4 чел. (16,0%)	–	6 чел. (16,7%)

Так, в крови больных раком молочной железы при самостоятельном варианте развития злокачественного процесса высокий титр IgG к антигенам рода «хламидия» и «микоплазма» выявлялся у 24,3% и 70,3% больных (против 5,4% и 5,4% в ткани опухоли) соответственно. В сыворотке крови этих же больных был обнаружен высокий титр IgG к антигенам цитомегаловируса у 35,1% больных, тогда как этот показатель не определялся ни в одном образце ткани рака молочной железы. По результатам проведённого исследования количество больных, имеющих одновременно высокий титр антител к антигенам нескольких инфекционных агентов, так называемую mix-инфекцию, составило 75,7% для группы больных раком молочной железы, тогда как по результатам определения показателей в ткани опухоли – только 10,8%.

Похожая ситуация отмечена и в крови больных с узловой формой фиброзно-кистозной мастопатии. Высокий титр IgG к антигенам определялся: вируса простого герпеса, цитомегаловируса и рода «микоплазма» у 74,2% больных, рода «хламидия» – у 22,6%. Так называемая mix-инфекция выявлялась у 74,2% больных.

Известно, что инфекции, вызываемые вирусами семейства герпеса, относятся к числу наиболее частых заболеваний человека. Считается, что антитела к вирусным антигенам, определяемые серологически, играют защитную роль в предотвращении развития заболевания и ограничении процесса латенции.

Представители родов «хламидия» и «микоплазма» являются облигатными внутриклеточными паразитами, часть из которых передается половым путем, вызывая острые и хронические воспалительные заболевания органов мочеполовой системы с возможными серьезными нарушениями в репродуктивной сфере. Специфические IgG-антитела к антигенам указанных инфекционных агентов не являются протективными, но их титр в сыворотке крови отражает степень активности их размножения. Ранее считалось, что серологический диагноз хронической персистирующей латентной микробной инфекции является чем-то неопределённым из-за низких уровней определяемых специфических антител, хотя недавно было выявлено, что даже очень низкие уровни специфических антител могут быть напрямую связаны с персистирующей инфекцией [8]. Возможно, персистенция выступает как адаптивный механизм для выживания микроорганизма [9].

Труднее объяснить выявление в ткани опухоли специфических антител класса IgG к антигенам внутриклеточных паразитов

рода *C. trachomatis*. В этой связи уместно вспомнить работы В.А. Крестовниковой (1965), выделившей из различных опухолей человека микроорганизмы, к которым в сыворотке крови больных обнаруживались антитела, имеющие перекрестную реакцию с антигенами опухолевых клеток. Позднее было доказано, что микроорганизм является L-формой бактерий. L-формы бактерий – это адаптивные или инволюционные формы бактерий, полностью или частично утратившие способность к синтезу компонентов клеточной стенки, но сохранившие способность к длительному переживанию как в организме, так и на средах. Одним из важных свойств L-форм бактерий является их способность отменять апоптоз инфицированных клеток, который выполняет важную функцию защиты макроорганизма, где гибель инфицированных клеток предотвращает не только распространение инфекции, но, не исключено, и чужеродного генетического материала [10]. Возможно, что для каждого органа и ткани, в соответствии с антигенным сходством, имеется «свой» вид (или виды) микроорганизмов, которые чаще всего вызывают в них трансформацию клеток.

У женщин *C. trachomatis* поражает апикальную поверхность поляризованных клеток цилиндрического эпителия, которые находятся в эндоцервиксе и верхних половых путях. Установлено, что тропизм этого внутриклеточного паразита усиливается в эстроген-доминантных эпителиальных клетках эндометрия [11]. Вместе с тем, было обнаружено, что хламидии могут содержать циркулирующие моноциты, обеспечивающие распространение инфекционного агента по организму [12]. С позиций одного из важнейших свойств эндогенных микроорганизмов – транслокации, или прохождения жизнеспособных бактерий через слизистые оболочки в кровь и ткани организма, можно объяснить попадание инфекционных агентов в ткань опухоли. Для выявления закономерностей повышения титра IgG и его связи с нарушением метаболизма при опухолях необходимо продолжение исследований.

Заключение

Таким образом, в крови и ткани женщин при самостоятельных и сочетанных опухолях органов репродуктивной системы нами установлено увеличение титра IgG к АГ простого герпеса, рода «хламидия» и «микоплазма», а также к так называемой mix-инфекции. Титр IgG к АГ цитомегаловируса был повышен только в крови пациенток, имеющих УФКМ или РМЖ. При самостоятельной миоме матки в крови и ткани опухоли обнаружены АТ только к АГ простого герпеса. Проведенное исследование показало, что необходимо дальнейшее изучение роли микробных и вирусных агентов в развитии опухолевой трансформации самостоятельного или сочетанного с доброкачественной гиперплазией рака женских репродуктивных органов.

Список литературы

1. Андабеков Т.Т., Клочкова Т.Г., Урбанский А.И., Самсонов Р.Б., Школьник М.И., Евтушенко В.И., Карелин М.И. Более низкая степень дифференцировки рака предстательной железы может быть связана с цитомегаловирусной инфекцией ткани простаты // Вопросы онкологии. – 2009. – № 55 (2). С. 183–186.

2. Бухарин О.В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 4–8.

3. Вовкочина М.А., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Адамян М.Л., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д. Влияние инфекционных агентов на локальный гормоногенез в ткани рака матки и визуально неизмененного эндометрия // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 31.

4. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. – 469 с.

5. Сеньчукова М.А., Стадников А.А. О роли бактерий в этиологии и патогенезе злокачественных новообразований // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 32 (2). – С. 79–85.

6. Bazala E., Renda J. Latent chlamydial infections: the probable cause of a wide spectrum of human diseases // Med Hypotheses. – 2005. – № 65 (3). P. 578–84.

7. Casagrande M.V., Florencio C.S. G, de Alburueque C.A., de Almeida T.L.E., Sergio Z., Moraes F.L.T. Cytomegalovirus in colorectal cancer and ulcerative colitis // Rev. Inst. med. trop. Sao Paolo. – 2008. – № 50 (2). P. 83–87.

8. Davis C.H., Raulston J.E. &Wyrick P.B. Protein disulfide isomerase, a component of the estrogen receptor complex, is associated with Chlamydia trachomatis serovar E attached to human endometrial epithelial cells // Infection and Immunity. – 2002. – № 70. – P. 3413–3418.

9. Herpes Simplex Virus Co-infection-induced Chlamydia trachomatis // Microbiol Res. – 2006. – № 161. – P. 9–19.

10. Mpiga P. and Ravaoarinoro M. Chlamydia trachomatis persistence: an update. Persistence is not Mediated by any Known Persistence Inducer or Antichlamydial Pathway // Microbiology. – 2008. – № 154. – P. 971–978.

11. Szostek S., Zawilinska B., Kopek J., Kosz-Vnechak M. Herpesviruses as possible cofactors in HPV-16–related oncogenesis // Acta biochim. pol. – 2009. – № 56 (2). P. 337–342.

12. Qavi H., Al-Rajhi A.A. Acetilcholinesterase and HHV-8 in squamous cell carcinoma and retinoblastoma. In vitro. – 2009. – № 23 (5). – P. 679–683.

References

1. Andabekov T.T., Klochkova T.G., Urbanskij A.I., Samsonov R.B., Shkol'nik M.I., Evtushenko V.I., Karelin M.I. Bolee nizkaja stepen' differencirovki raka predstatel'noj zhelezy mozhet byt' svjazana s citomegalovirusnoj infekciej tkani prostaty // Voprosy onkologii. 2009. no. 55 (2). pp. 183–186.

2. Buharin O.V. Problemy persistencii patogenov v infektologii // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 2006. no. 4. pp. 4–8.

3. Vovkochina M.A., Moiseenko T.I., Francijanc E.M., Komarova E.F., Adamjan M.L., Bandovkina V.A., Cherjarina N.D. Vlijanie infekcionnyh agentov na lokal'nyj gormonogenez v tkani raka matki i vizual'no neizmenennogo jendometrija // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. no. 1. p. 31.

4. Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanjan A.L., Mujzhnek E.L. Giperplasticheskie processy organov zhenskoj reproduktivnoj sistemy: teorija i praktika. M.: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2011. 469 p.

5. Sen'chukova M.A., Stadnikov A.A. O roli bakterij v jetiologii i patogeneze zlokachestvennyh novoobrazovanij // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009. no. 32 (2). pp. 79–85.

6. Bazala E., Renda J. Latent chlamydial infections: the probable cause of a wide spectrum of human diseases // Med Hypotheses. – 2005. no. 65 (3). pp. 578–84.

7. Casagrande M.V., Florencio C.S. G, de Alburueque C.A., de Almeida T.L.E., Sergio Z., Moraes F.L.T. Cytomegalovirus in colorectal cancer and ulcerative colitis // Rev. Inst. med. trop. Sao Paolo. 2008. no. 50 (2). pp. 83–87.

8. Davis C.H., Raulston J.E. &Wyrick P.B. Protein disulfide isomerase, a component of the estrogen receptor complex, is associated with Chlamydia trachomatis serovar E attached to human endometrial epithelial cells // Infection and Immunity. 2002. no. 70. pp. 3413–3418.

9. Herpes Simplex Virus Co-infection-induced Chlamydia trachomatis // Microbiol Res. 2006. no. 161. pp. 9–19.

10. Mpiga P. and Ravaoarinoro M. Chlamydia trachomatis persistence: an update. Persistence is not Mediated by any Known Persistence Inducer or Antichlamydial Pathway // Microbiology. 2008. no. 154. pp. 971–978.

11. Szostek S., Zawilinska B., Kopek J., Kosz-Vnechak M. Herpesviruses as possible cofactors in HPV-16–related oncogenesis // Acta biochim. pol. 2009. no. 56 (2). pp. 337–342.

12. Qavi H., Al-Rajhi A.A. Acetilcholinesterase and HHV-8 in squamous cell carcinoma and retinoblastoma. In vitro. 2009. no. 23 (5). pp. 679–683.

УДК 612.014.31:529:616-008.61

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СТРЕССА И ДЕСИНХРОНОЗА У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ В ПЕРИОД ВВЕДЕНИЯ КРУГЛОГОДИЧНОГО «ЛЕТНЕГО» ВРЕМЕНИ И ПОСЛЕ ЕГО ОТМЕНЫ В 2014 Г.

[1,2]Хаснулин В.И., [2]Петров О.И., [1]Хаснулина А.В.

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН, Новосибирск;
[2]Сибирский институт управления, филиал Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Новосибирск, e-mail: hasnulin@ngs.ru

Введение круглогодичного «летнего» времени приводит к длительному хроническому стрессу у молодых практически здоровых людей, в большей степени выраженному у людей с «вечерним» хронотипом. Существование в суточном ритме круглогодичного «летнего» времени вызывает нарастание десинхроноза, снижение когнитивных функций, увеличение болезненных метеореакций, рост процессов дизадаптации. Значительное улучшение психофизиологических показателей у обследованных студентов уже через месяц после отмены круглогодичного «летнего» времени подтверждает, что искусственный социальный суточный ритм жизни, не синхронизированный с астрономическим ритмом вращения Земли, является причиной нарастания психоэмоционального стресса, увеличения уровня десинхроноза, истощения адаптивных резервов организма, снижения адаптивно-восстановительных возможностей, а в результате служит фактором риска развития хронической патологии.

Ключевые слова: круглогодичное «летнее» время, психоэмоциональный стресс, десинхроноз, дизадаптация, хронотипы

PSYCHOPHYSIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF STRESS AND DESYNCHRONOSIS IN YOUNG PEOPLE DURING THE ADMINISTRATION PERIOD OF YEAR-ROUND «SUMMER» TIME AND AFTER ITS REVOCATION IN 2014

[1,2]Khasnulin V.I., [2]Petrov O.I., [1]Khasnulina A.V.

[1]Research Institute of Therapy and Preventive Medicine SB RAMS, Novosibirsk;
[2]Siberian Institute of Management, branch of Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Novosibirsk, e-mail: hasnulin@ngs.ru

The induction of year-round ‘summer’ time leads to long-term chronic stress in young healthy people, more pronounced in people with an evening chronotype. Life in the diurnal rhythm of year-round ‘summer’ time causes an increase of desynchronosis (DS) and overmeteosensitivity, decline in cognitive function, the growth of disadaptative processes. Significant improvement of psychophysiological indices in the examined students in a month after revocation of year-round ‘summer’ time confirms that an artificial social daily rhythm of life, not synchronized with the astronomical rhythm of the Earth’s rotation, is the cause of the rise of emotional stress, increased DS level, depletion of adaptive reserves of the human body, reducing adaption and reduction opportunities, and as a result is a risk factor for chronic pathology beginning.

Keywords: summer time, psycho-emotional stress, desynchronosis, disadaptation, chronotype

Исследования ученых в нашей стране и за рубежом [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9] показали, что отклонения ритмов труда и отдыха от солнечного поясного времени приводят к бессоннице; усилению беспокойства в ночное время, сказывающегося на качестве сна; к десинхронозам и стрессовым состояниям; к снижению работоспособности; обострению хронических заболеваний. Однако до сих пор бытует мнение о возможности произвольной смены суточного ритма жизни человека без учета местного поясного (астрономического) времени. Несмотря на официально высказанное мнение Академии медицинских наук о том, что переход на «летнее» и »зимнее» время не соответствует биологическим ритмам человека и может явиться причиной нарушения физиологических функций человека (Решение совместного заседания Бюро Отделения профилактической медицины, Отделения медико-биологических наук, Отделения клинической медицины и президиума Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (Протокол № 8 от 14 июня 2001 г.) и Обращение в Государственную думу Федерального собрания Российской Федерации президента РАМН академика В.И. Покровского (№ 11-1/22 от 09.04.2001 г.), в 2011 г. было принято решение о введении круглогодичного «летнего» времени. Это усугубило процесс формирования негативных эффектов от нарастающего десинхроноза и хронического

стресса [5] у населения страны. Именно это послужило причиной проведения нами исследований последствий для здоровья населения круглогодичного «летнего» времени на примере молодых людей – студентов одного из вузов г. Новосибирска.

Материалы и методы исследования

Для оценки влияния на индивидуальное состояние здоровья практически здоровых людей объектами исследования стали студенты в возрасте 19–22 лет г. Новосибирска (64 практически здоровых человек в 2010 г., 85 человек в 2011 г; 56 человек в 2014 г. из Сибирского института управления, филиала «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»). Обследование проходило на базе студенческих поликлиник в период перехода на круглогодичное «летнее» время и через месяц после его отмены в конце октября 2014 года. Вместе с результатами врачебного обследования у молодых людей определялось функциональное состояние основных гомеостатических систем; оценивались физиологические характеристики; степень десинхроноза (СД) и уровня психоэмоционального стресса (ПЭС); проводилось измерение простых сенсомоторных реакций правой и левой рук (ВРП п.р., ВРП л.р.); определялись данные теста масштаба «биологического времени» при оценке длительности индивидуальной минуты (ИМ); корректурная проба (КП); уровень болезненной метеочувствительности, отражающий степень устойчивости организма к изменяющимся метео-геофизическим и ритмологическим факторам (БМ); анализ наличия симптомов формирования расстройств функций основных гомеостатических систем; тест Люшера.

При врачебном обследовании использовалась также диагностическая компьютерная программа «СКРИНМЕД» (свидетельство о государственной регистрации в РосНИИАПО № 970035 от 29.01.1997 г.). Обследование людей проведено с информированного согласия, соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Приказам Минздрава РФ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica (StatSoft, США) версии 10.0. Количественные данные представлены как M ± m при нормальном распределении показателей. Достоверность различий определяли по парному t-критерию Стьюдента для независимых выборок, достоверность присваивалась при значении $p<0,050$. Корреляционный анализ проводился по методу Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выяснения последствий перехода на круглогодичное летнее время мы изучили в Новосибирске психофизиологические показатели у студентов в марте до перехода на летнее время и после перехода на летнее время в апреле 2011 года. Мы сравнили также данные аналогичных обследований группы студентов этого же учебного заведения в начале октября 2014 года до отмены круглогодичного «летнего» времени и в конце ноября 2014 года через месяц после возвращения к «зимнему» времени.

Таблица 1

Изменение психофизиологических показателей до (март) – 1 группа, и после (апрель) – 2 группа, перехода на летнее время у студентов в 2011 г. и до отмены «летнего» времени в начале октября 2014 г. – 3 группа, и после отмены «летнего» времени в ноябре 2014 – 4 группа (г. Новосибирск)

Показатели	2011 г.		2014 г.		Критерий Стъюдента
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	
ПЭС (усл. ед.)	10,0 ± 0,4	14,2 ± 0,9	15,9 ± 1,5	10,5 ± 1,0	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,003$
Степень конфликта (балл)	0,15 ± 0,04	0,40 ± 0,04	0,77 ± 0,01	0,26 ± 0,01	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,001$
Уровень страха (балл)	0,83 ± 0,03	1,00 ± 0,05	1,77 ± 0,11	1,0 ± 0,07	$p_{1,2} = 0,013$ $p_{3,4} = 0,046$
Психический дискомфорт (балл)	0,33 ± 0,03	0,47 ± 0,04	0,49 ± 0,05	0,91 ± 0,04	$p_{1,2} = 0,013$ $p_{3,4} = 0,001$
Уровень агрессивности (балл)	0,33 ± 0,02	0,51 ± 0,03	0,89 ± 0,05	0,46 ± 0,03	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,001$
Продуктивность внимания (балл)	17,9 ± 0,6	10,6 ± 0,2	11,5 ± 0,4	13,9 ± 0,4	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,001$
Умственная работоспособность (балл)	9,6 ± 0,2	9,4 ± 0,2	8,5 ± 0,3	9,8 ± 0,3	$p_{1,2} = 0,392$ $p_{3,4} = 0,003$
СД (балл)	3,0 ± 0,1	4,6 ± 0,2	4,5 ± 0,2	3,5 ± 0,2	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,003$
ВРП п.р. (мл/с)	188,0 ± 2,3	218,2 ± 2,2	226,3 ± 4,6	211,1 ± 3,5	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,013$
ВРП л.р. (мл/с)	189,4 ± 2,8	213,2 ± 2,3	216,6 ± 4,5	211,3 ± 3,9	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,346$
Степень заторможенности (балл)	0,48 ± 0,07	0,70 ± 0,06	1,7 ± 0,1	1,2 ± 0,1	$p_{1,2} = 0,046$ $p_{3,4} = 0,003$

Выяснилось, что очередной переход на «летнее» время в конце марта 2011 года привел к увеличению уровня психоэмоционального стресса, к нарастанию таких негативных эмоций, как конфликтность, страх, агрессия. При этом нарастала степень десинхроноза, снижалась такая когнитивная функция, как продуктивность внимания, снижалась скорость простых сенсомоторных реакций правой и левой рук, увеличивалась степень заторможенности реакций центральной нервной системы (табл. 1).

Все эти изменения обнаружены и спустя три года после введения круглогодичного «летнего» времени в начале октября 2014 года. И только через месяц после отмены круглогодичного летнего времени при обследовании той же группы молодых людей в конце ноября 2014 г. уровень психоэмоционального стресса, число негативных эмоций, степень десинхроноза начали снижаться и приближаться к физиологическим нормам. Нормализовался также и показатель продуктивности внимания (табл. 1).

Картина негативного влияния жизни в ритме круглогодичного «летнего» времени на молодых людей выявляется (табл. 2) и при сравнении психофизиологических показателей у студентов в ноябре 2010 год при ежегодном возврате к »зимнему» времени, в ноябре 2011 года – при введенном круглогодичном «летнем» времени, а также в начале октября и в конце ноября 2014 года (до и через месяц после отмены круглогодичного «летнего» времени).

Таблица 2

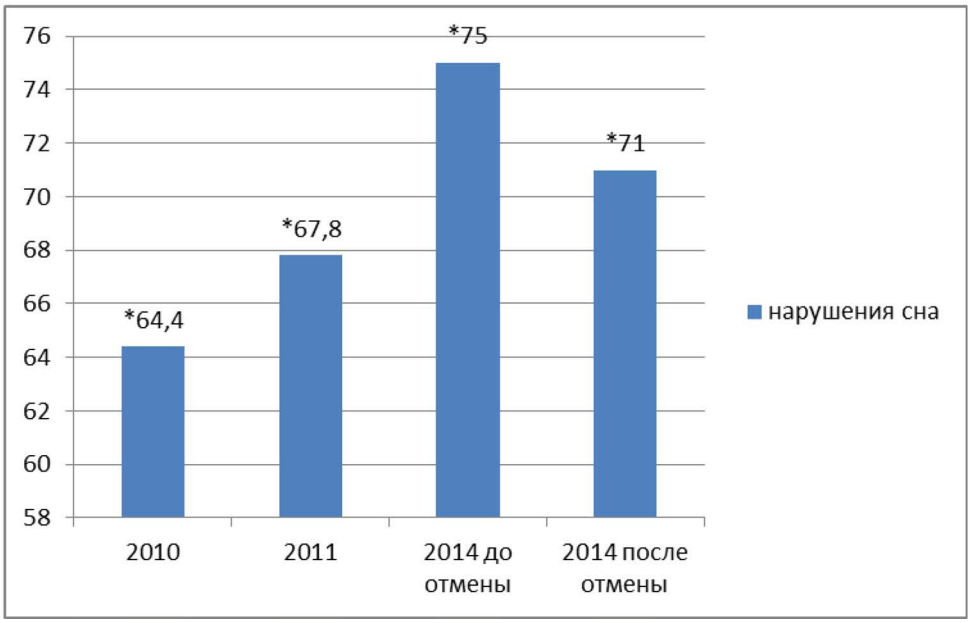
Изменение психофизиологических показателей до перехода на круглогодичное летнее время в ноябре 2010 года (1 группа), после перехода на круглогодичное летнее время в ноябре 2011 года (2 группа), до отмены «летнего» времени в начале октября 2014 (3 группа) и после отмены «летнего» времени в ноябре 2014 (4 группа) у студентов в г. Новосибирске

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	критерий Стъюдента
ПЭС (усл. ед.)	10,5 ± 0,4	14,3 ± 0,4	15,9 ± 1,5	10,5 ± 1,0	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,046$
Психофизиологический адаптивно-восстановительный потенциал (балл)	2,1 ± 0,05	1,6 ± 0,04	1,99 ± 0,1	2,1 ± 0,1	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,395$
ИМ (с)	58,6 ± 0,6	52,8 ± 0,5	51,2 ± 2,1	55,1 ± 2,1	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,248$
Ситуационная метеореакция (балл)	1,6 ± 0,1	3,2 ± 0,2	3,4 ± 0,2	2,8 ± 0,2	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,248$
Продуктивность внимания (балл)	11,9 ± 0,6	10,5 ± 0,2	11,5 ± 0,4	13,9 ± 0,4	$p_{1,2} = 0,046$ $p_{3,4} = 0,001$
Умственная работоспособность (балл)	8,6 ± 0,3	8,4 ± 0,2	8,5 ± 0,3	9,8 ± 0,3	$p_{1,2} = 0,447$ $p_{3,4} = 0,003$
СД (балл)	1,6 ± 0,1	3,6 ± 0,2	4,5 ± 0,2	3,5 ± 0,2	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,003$
ВРП п.р. (мл/с)	197,5 ± 2,5	223,9 ± 3,1	226,3 ± 4,6	211,1 ± 3,5	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,013$
ВРП л.р. (мл/с)	188,3 ± 2,3	220,2 ± 3,8	216,6 ± 4,5	211,3 ± 3,9	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,352$
Степень заторможенности (балл)	0,39 ± 0,04	1,80 ± 0,07	1,7 ± 0,1	1,2 ± 0,1	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,003$

Оказалось, что до введения круглогодичного летнего времени в ноябре 2010 года по сравнению с ноябрем 2011 года у студентов было выявлено достоверно более низкое психоэмоциональное напряжение, значительно меньшая степень выраженности десинхроноза, более точное воспроизведение индивидуальной минуты, более высокая продуктивность внимания, достоверно более высокая скорость сенсомоторной реакции правой и левой рук, меньшая заторможенность нервных процессов,

более высокий психофизиологический адаптивно-восстановительный потенциал, несколько большая умственная работоспособность. Перечисленные психофизиологические показатели не восстановились у студентов при продолжающемся сохраняться режиме круглогодичного «летнего» времени в начале октября 2014 г. И лишь в конце ноября 2014 г., через месяц после возвращения к «зимнему» времени, более близкому к естественному астрономическому (поясному) времени, уровень психоэмоционального напряжения, степень десинхроноза, степень заторможенности реакций центральной нервной системы, степень болезненного реагирования на резкие изменения метеорологических и геофизических факторов (метеореакция) начинают снижаться, приближаясь к физиологической норме. При этом показатель психофизиологического адаптивно-восстановительного потенциала, отражающего эффективность восстановительных процессов, а также уровень умственной работоспособности значительно увеличились (табл. 2).

Отличалось в ноябре 2010 года и количество нарушений сна в сравнении с ноябрем 2011 года.



Нарушения сна (% к обследованным) у студентов в г. Новосибирске в ноябре 2010 г. (до введения круглогодичного «летнего» времени), в ноябре 2011 г. (после введения круглогодичного «летнего» времени), в октябре 2014 г. (до отмены «летнего» времени,), в ноябре 2014 г. (после отмены «летнего» времени). [– достоверные различия $p < 0,005$]*

При обследовании студентов выяснилось, что частота нарушений сна (трудности засыпания, ночные пробуждения, чувство усталости после сна, бессонница) в ноябре 2011 года после введения круглогодичного «летнего» времени выявлялись несколько чаще, чем в ноябре 2010 года до введения «летнего» времени. При обследовании студентов в начале октября 2014 г. оказалось, что проживание в ритме круглогодичного «летнего» времени, спустя три года после его введения, сопровождалось у молодых людей еще большей, чем в 2011 году, частотой нарушений сна. Через месяц после отмены круглогодичного «летнего» времени в конце ноября 2014 года число нарушений сна у обследованных в октябре студентов снизилось на 4 % (рисунок).

В своих исследованиях мы также выясняли, как изменяются основные показатели психоэмоционального стресса у обследованных студентов до и после отмены круглогодичного «летнего» времени в конце октября 2014 г. в зависимости от хронотипа молодых людей. Оказалось, что у молодых людей с вечерним хронотипом («совы») отмена «летнего» времени снизила уровень психоэмоционального стресса на 32 %. У студентов с утренним хронотипом («жаворонки») отмена «летнего» времени привела к снижению психоэмоционального стресса лишь на 5,6 %. Подобные же различия реакции на переход к «зимнему»

времени у вечернего и утреннего хронотипов выявляются и при сравнении проявления негативных эмоций: уровень страха у «сов» снизился на 13,7%, а у «жаворонков» – повысился на 24%; у «сов» снизился также уровень агрессивности на 24,7%, а у «жаворонков», наоборот, повысился на 55%. У вечернего хронотипа после отмены «летнего» времени увеличилась умственная работоспособность на 14%, увеличилась на 8,2% скорость простой сенсомоторной реакции правой руки и на 5,1% – левой руки; на 14,7% уменьшилась метеореакция; на 36,8% уменьшилась заторможенность реакций центральной нервной системы; на 13,2% снизился уровень дизадаптации. У утреннего хронотипа после отмены «летнего» времени умственная работоспособность увеличилась на 15%, увеличилась на 5,6% скорость простой сенсомоторной реакции правой руки и на 10,9% – левой руки; на 14,7% уменьшилась метеореакция; на 20% уменьшилась заторможенность реакций центральной нервной системы; на 3,2% снизился уровень дизадаптации.

В целом возврат к более физиологичному ритму астрономического времени уже через месяц после отмены «летнего» времени вызывает более выраженную оптимизацию психофизиологических процессов в организме молодых людей с вечерним хронотипом. У людей с утренним хронотипом снижение уровня психоэмоционального стресса не сопровождалось снижением негативных эмоций. Меньшее снижение уровня дизадаптации у «жаворонков» также показывает меньшую их зависимость от раннего утреннего прерывания сна. Хотя в целом и у «жаворонков» переход на «зимнее» время повысил эффективность физиологических процессов и способствовал повышению работоспособности.

Результаты работы показали, что попытка установления в России социального ритма жизнедеятельности людей (круглогодичное «летнее» время), не согласующегося с суточным ритмом вращения планеты (астрономическое время), приводит к длительному хроническому стрессу, в большей степени выраженному у людей с вечерним хронотипом. Об этом говорят как данные, приведенные в статье, так и результаты наших предыдущих работ [3–5]. Выяснилось также, что повышение психоэмоционального напряжения на негармонизированный с ритмом вращения планеты суточный ритм жизнедеятельности, возникает и у здоровых молодых людей с утренним хронотипом. При этом у обследованных людей проживание в суточном ритме круглогодичного «летнего» времени вызывает нарастание десинхроноза, снижение когнитивных функций, увеличение болезненных метеореакций, нарастание процессов дизадаптации. Значительное улучшение психофизиологических показателей у обследованных студентов уже через месяц после отмены круглогодичного «летнего» времени подтверждает, что, действительно, создание искусственного социального суточного ритма жизни, не синхронизированного с астрономическим ритмом вращения Земли, является причиной нарастания психоэмоционального стресса, увеличения уровня десинхроноза, истощения адаптивных резервов организма человека, снижения адаптивно-восстановительных возможностей, а в результате фактором риска развития хронической патологии.

Подводя итог обсуждению результатов исследования, следует еще раз подтвердить вывод о необходимости поддерживать ритм жизнедеятельности людей в соответствии с естественным природным суточным ритмом смены дня и ночи, восходами и заходами Солнца, при совпадении момента времени середины конкретных суток (12 часов дня) в данной географической точке планеты и текущий период года с моментом максимального возвышения Солнца над горизонтом. Именно такой ритм жизни является наиболее оптимальным, физиологическим и экологически эффективным и соответствует требованиям сохранения здоровья, трудоспособности, максимальной продолжительности жизни и предотвращения ускорения процессов старения. Любые попытки игнорирования законов природы при принятии социальных преобразований или законодательных актов становятся причиной высокого риска для сохранения здоровья населения.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Пчелинов А.Ф. Время – ткань жизни. – М.: Паритет Граф, 2001. – 200 с.

2. Апрелев В.П. Время. Стрелки часов и наше здоровье. – М.: АСТ; СПб.: Астрель-СПб., 2006. – 221 с.

3. Самсонов С.Н. Экологические аспекты влияния перехода на «летнее» время на сердечно-сосудистую систему человека / С.Н. Самсонов, В.И. Маныкина, П.Г. Петрова, А.А. Стрекаловская, В.И. Хаснулин // Экология человека. – 2009. – № 1. – С. 20–23.

4. Хаснулин В.И. Переход на «летнее», сокращение количества часовых поясов и отмена «зимнего» времени как причина современных социально обусловленных десинхронозов и стресса / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина // Научное мнение: научный журнал. Санкт-Петербургский университетский консорциум. СПб, 2011. – № 1. – С. 156–164.

5. Хаснулин В.И., Последствия десинхроноза для здоровья населения от введения круглогодичного «летнего» времени / В.И. Хаснулин, В.В.Гафаров, И.Ф.Мингазов,

И.А.Большакова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11 (часть 2). – С. 295–300.

6. Kantermann T., Juda M., Merrow M. et al. The human circadian clock's seasonal adjustment is disrupted by daylight saving time // Curr. Biol., 2007. – № 17 (22). – P. 1996–2000.

7. Lahti T.A., Leppämäki S., Ojanen S.M. et al. Transition into daylight saving time influences the fragmentation of the rest-activity cycle // J. Circadian Rhythms, 2006. – № 4. – P. 6

8. Schneider A.M., Randler C. Daytime sleepiness during transition into daylight saving time in adolescents: Are owls higher at risk? // Sleep Med., 2009. – № 10 (9). – P. 1047–1050.

9. Touitou Y., Reinberg A., Guérin N. Legal time shifting and biologic rhythms: summer hour in question? // Ann. Pharm. Fr., 1990. – № 48 (6). – P. 290–294.

References

1. Agadzhanyan N.A., Pchelinov A.F. Vremya tkan zhizni. M.: Paritet Graf, 2001. 200 p.

2. Aprelev V.P. Vremya. Strelki chasov i nashe zdorove. – M.: AST; SPb.: Astrel-SPb., 2006. 221 p.

3. Samsonov S.N.,Ekologicheskie aspekty vliyaniya perekhoda na «letnee» vremya na serdechno-sosudistuyu sistemu cheloveka / S.N. Samsonov, V.I. Manykina, P.G. Petrova, A.A. Strekalovskaya, V.I. Khasnulin // Ekologiya cheloveka. 2009. no. 1. pp. 20–23.

4. Khasnulin V.I. Perekhod na «letnee», sokrashchenie kolichestva chasovykh poyasov i otmena «zimnego» vremeni kak prichina sovremennykh sotsialno obuslovlennykh desinkhronozov i stressa / V.I. Khasnulin, A.V. Khasnulina // Nauchnoe mnenie: nauchnyy zhurnal. Sankt-Peterburgskiy universitetskiy konsortsium. SPb, 2011. no. 1. pp. 156–164.

5. Khasnulin V.I., Posledstviya desinkhronoza dlya zdorovya naseleniya ot vvedeniya kruglogodichnogo «letnego» vremeni / V.I. Khasnulin, V.V. Gafarov, I.F. Mingazov, I.A. Bolshakova // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy, 2014. no. 11 (chast 2). pp. 295–300.

6. Kantermann T., Juda M., Merrow M. et al. The human circadian clocks seasonal adjustment is disrupted by daylight saving time // Curr. Biol., 2007. no. 17 (22). pp.1996–2000.

7. Lahti T.A., Leppämäki S., Ojanen S.M. et al. Transition into daylight saving time influences the fragmentation of the rest-activity cycle // J. Circadian Rhythms, 2006. no. 4. p. 6.

8. Schneider A.M., Randler C. Daytime sleepiness during transition into daylight saving time in adolescents: Are owls higher at risk? // Sleep Med., 2009. no. 10 (9). pp. 1047–1050.

9. Touitou Y., Reinberg A., Guerin N. Legal time shifting and biologic rhythms: summer hour in question? // Ann. Pharm. Fr., 1990. no. 48 (6). pp. 290–294.

УДК 616.748-02:616.721.7-001.7-089

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ, СТЕПЕНИ СМЕЩЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПОДВИЖНОСТИ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ НА СОСТОЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРНО-БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ СПОНДИЛОЛИСТЕЗОМ

Щурова Е.Н., Прудникова О.Г.

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, e-mail: elena.shurova@mail.ru

Проведено исследование состояния температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста у больных с осложненным спондилолистезом. Проанализировано влияние уровня, степени смещения и функциональной подвижности позвонков на нарушение этого вида чувствительности. Показано, что у данной категории больных во всех дерматомах корешков конского хвоста наблюдались нарушения температурно-болевой чувствительности (гипестезия, термоанестезия, анальгезия). Определено, что чем каудальнее уровень смещения, тем в большей степени регистрировались нарушения температурно-болевой чувствительности. При смещении позвонка на одном уровне степень смещения и функциональная подвижность позвонков оказывала влияние на выраженность негативных изменений. Наиболее значительные нарушения наблюдаются при смещении L_5 позвонка III степени. Менее всего нарушена температурно-болевая чувствительность при первой степени смещения L_3 и L_4 позвонков.

Ключевые слова: спондилолистез, температурно-болевая чувствительность, уровень смещения, степень смещения, функциональная подвижность позвонков

THE EFFECT OF THE LEVEL, THE DEGREE OF DISPLACEMENT AND FUNCTIONAL MOBILITY OF LUMBAR VERTEBRAE ON THERMOESTHESIA-AND-ALGESTHESIA STATE IN PATIENTS WITH COMPLICATED SPONDYLOLISTHESIS

Schurova E.N., Prudnikova O.G.

RISC RTO of the RF Ministry of Health, Kurgan, e-mail: elena.shurova@mail.ru

The state of thermoesthesia-and-algesthesia studied in the dermatomes of cauda equina roots in patients with complicated spondylolisthesis. The effect of the level, the degree of vertebral displacement and functional mobility on the disorder of this type of esthesia analyzed. As demonstrated, thermoesthesia-and-algesthesia disorders (hypesthesia, thermanesthesia, analgesia) in such patients observed in all the dermatomes of cauda equina roots. It has been determined that the more caudal level of displacement, the greater degree of thermoesthesia-and-algesthesia disorders registered. In case of vertebral displacement at a single level the degree of displacement and functional mobility of vertebrae influenced the manifestation degree of negative changes. The most significant disorders observed for Degree III L_5 vertebra displacement. As for Degree I L_3 and L_4 vertebrae displacement, the disorders of thermoesthesia-and-algesthesia are the least.

Keywords: spondylolisthesis, thermoesthesia-and-algesthesia, bias level, level of displacement, functional mobility of vertebrae

До настоящего времени вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения передних смещений поясничных позвонков не утратили актуальность. Спондилолистез наблюдается во всех возрастных группах, поражая наиболее работоспособную и активную категорию [1, 5]. Среди пациентов с пояснично-крестцовой болью его частота составляет в среднем 7–10 % [13, 16].

Пояснично-крестцовый отдел является важной анатомо-функциональной областью, происходящие при спондилолистезе нарушения в данном отделе приводят к перестройке всего позвоночного столба с развитием адаптационных изменений [11]. Находящиеся на данном уровне нервные образования обуславливают клиническую картину заболевания и требуют особого подхода к диагностике и лечению. Причиной неврологических расстройств у больных со спондилолистезом является растяжение и, реже, сдавление спинномозговых корешков в условиях нестабильности позвоночника на уровне смещения позвонка [4].

Однако изучению температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста у этой категории больных уделено недостаточное внимание [6]. Исследование этого показателя позволит оценить степень травматизации корешков конского хвоста, развитие адаптационно-компенсаторных явлений в очаге повреждения.

Цель работы – исследовать влияние уровня, степени смещения и функциональной подвижности поясничных позвонков на состояние температурно-болевой чувстви-

тельности в дерматомах корешков конского хвоста у больных с осложненным спондилолистезом.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 37 больных с осложненным спондилолистезом в возрасте от 34 до 67 лет (55 ± 3,0 лет). Женщин – 28, мужчин – 9. В соответствии с классификацией спондилолистеза H.W. Meyerding [12] больные были распределены на 3 группы: I степень смещения – 14 больных; II степень смещения – 18 больных; III степень смещения – 5 больных. В 2 случаях было определено смещение L_3 позвонка, в 3 случаях – L_3 и L_4 позвонков, у 15 больных – смещение L_4 позвонка, у 18 больных – L_5 позвонка. По этиопатогенезу спондилолистеза больные были распределены на 2 группы (по Newman, Wiltse, Macnab) [18]: 1) дегенеративный – 21 больных; 2) спондилолизный – 16 больных.

При неврологическом обследовании больных было выявлено: люмбалгия – у 4 больных; люмбоишиалгия с двух сторон – у 12 больных; люмбоишиалгия с одной стороны – у 6 больных; корешковый синдром с одной стороны – 9 больных; корешковый синдром с двух сторон – у 4 больных; нижний вялый легкий парапарез – у 2 больных.

Всем пациентам при поступлении проводилось функциональное рентгенологическое исследование (ФРИ) с измерением степени линейного смещения (в сантиметрах) при сгибании, разгибании и в обычном физиологическом положении (рентгенодиагностический аппарат «RAYMAT AS1», Швейцария).

Интенсивность болевого синдрома оценивали с помощью цифровой рейтинговой (NRS –15 баллов) и визуально-аналоговой (VAS – 100%) шкал. Функциональное состояние пациентов оценивалось по шкале Oswestry [17].

Температурно-болевую чувствительность исследовали с помощью электрического эстезиометра (термистор фирмы «EPCOS Inc.», Германия) с одновременной регистрацией температуры кожи («Termostar», фирмы «Nihon Kohden», Япония). Методической основой изучения температурно-болевой чувствительности являлась оценка температурного восприятия в ответ на локальное нагревание участка кожи определенного дерматома. Температурные ощущения распределялись по двум градациям: 1) «тепло»; 2) «боль от горячего». Площадь контакта термоэлемента составляла 1 см2, диапазон изменения температуры колебался от 10° до 50°, скорость увеличения температуры была 20°С/мин. Исследование температурно-болевой чувствительности проводилось по общепринятой схеме дерматомов. Все измерения проводили симметрично справа и слева в области дерматомов L_1–S_2.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета анализа данных Microsoft EXCEL-2007. Для оценки достоверности различия средних использованы t-критерий Стьюдента и, дополнительно непараметрический критерий Манна – Уитни. Принятый уровень значимости p – 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных осуществлялся в зависимости от степени смещения и уровня спондилолистеза (табл. 1). Сформированные группы больных достоверно не различались по возрасту и интенсивности болевого синдрома. Показатель функционального состояния по шкале Oswestry в группе 5 (степень смещения – III, уровень смещения – L_5 позвонок) был значительно больше, чем в группах 1, 2, 3, 4.

Таблица 1

Характеристика групп больных с осложненным спондилолистезом

Группы	Возраст (M ± m) (годы)	Кол-во набл.	Степень смещения	Уровень	ФРИ (M ± m,см)		Болевой синдром (M ± m)		Шкала Oswestry (M ± m) (%)
					При сгибании	При разгибании	Шкала NRS (баллы)	Шкала VAS (%)	
1	54,1 ± 1,5	8	I	L_3 и L_4	0,46 ± 0,07**	0,60 ± 0,1	3,6 ± 0,7	45,0 ± 6,3	58,3 ± 3,2
2	51,2 ± 3,2	6	I	L_5	0,30 ± 0,04	0,60 ± 0,1	3,8 ± 1,0	48 ± 8,0	61,8 ± 2,4
3	51,1 ± 3,0	11	II	L_4	0,63 ± 0,07	0,9 ± 0,1	3,9 ± 0,6	67,0 ± 5,2	58,4 ± 2,1
4	50,4 ± 7,1	7	II	L_5	0,77 ± 0,1	1,1 ± 0,2	3,9 ± 0,6	53 ± 5,7	63,2 ± 1,8
5	59,0 ± 3,0	5	III	L_5	1,1 ± 0,3	2,15 ± 0,3	3,8 ± 1,1	50,0 ± 10,0	68,8 ± 1,8*

Примечание. * – достоверность отличия показателей больных 5 группы от групп 1, 2, 3, 4, $p < 0,05$. ** – достоверность отличия показателей от значений при смещении L_5 I степени смещения.

При первой степени смещения функциональная подвижность при сгибании на уровне L_3 и L_4 была больше на 53% ($p < 0,05$), чем при смещении L_5 позвонка. Этот факт может быть обусловлен тем, что у трех больных данной группы было зарегистрировано смещение двух позвонков (L_3 и L_4). У пациентов со второй степенью смещения функциональная подвижность не зависела от уровня.

Результаты исследований показали, что у больных всех пяти групп были зарегистрированы нарушения температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста. Отличия от нормы проявлялись в виде повышения порогов на 2–8 градусов (в среднем на 4,1 ± 0,3 градуса, $p < 0,05$), отсутствия тепловой и болевой чувствительности.

Если проанализировать состояния температурно-болевой чувствительности в определенных группах, то можно отметить, что в меньшей степени наблюдаются нарушения в 1 группе больных (степень смещения – I, уровень смещения – L_3 и L_4), где почти в 55 % случаев пороги боли были в пределах нормы (табл. 2). Следует заметить, что в этой группе были только больные с дегенеративным спондилолистезом.

Во 2 группе (степень смещения – I, уровень смещения – L_5), несмотря на то, что функциональная подвижность позвонка при разгибании меньше на 53 % ($p < 0,05$), чем при смещении L_3 и L_4 позвонков (1 группа), негативные изменения температурно-болевой чувствительности были выражены в большей степени (табл. 3).

Таблица 2

Процентное соотношение различных нарушений температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста у больных с осложненным спондилолистезом 1 первой группы (степень смещения – I, уровень смещения – L_3 и L_4)

Дерматомы (n = 112)	Доля дерматомов с повышенным порогом болевой чувствительно-сти (%)	Доля дерматомов с отсутствием тепловой чувствительности (%)	Доля дерматомов с нормальным порогом болевой чувствительности (%)	Показатели температурно-болевой чувствительности (M ± m, град.)		
				T° кожи	Порог тепла	Порог боли
L_1	36	36	64	32,2 ± 0,8	38,4 ± 1,2	46,2 ± 0,8
L_2	44	44	56	32,0 ± 0,5	39,1 ± 1,5	45,2 ± 0,3
L_3	31	13	69	31,1 ± 0,6	37,8 ± 0,7	44,4 ± 0,3
L_4	38	62,5	63	30,8 ± 0,4	38,6 ± 0,4	45,3 ± 0,3
L_5	56	62,5	44	29,8 ± 0,3	40,1 ± 1,0	44,6 ± 0,3
S_1	56	81,3	44	29,2 ± 0,4	42,0 ± 0,5	45,0 ± 0,4
S_2	56	69	44	32,4 ± 0,6	40,5 ± 1,3	45,5 ± 0,4
Итого	45,3 ± 4,0	52,6 ± 8,7	54,9 ± 4,1	31,1 ± 0,5	39,5 ± 0,6	45,2 ± 0,2

Таблица 3

Процентное соотношение различных нарушений температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста у больных с осложненным спондилолистезом 2 группы (степень смещения – I, уровень смещения – L_5)

Дерматомы (n = 84)	Доля дерматомов с повышенным порогом болевой чувствительности (%)	Доля дерматомов с отсутствием тепловой чувствительности (%)	Доля дерматомов с нормальным порогом болевой чувствительности (%)	Показатели температурно-болевой чувствительности (M ± m, град.)		
				T° кожи	Порог тепла	Порог боли
L_1	42	17	58	32,2 ± 0,8	39,0 ± 1,2	45,0 ± 0,8
L_2	83	17	17	32,0 ± 0,5	39,0 ± 0,4	45,7 ± 0,8
L_3	83	25	17	31,1 ± 0,6	40,3 ± 0,8	46,2 ± 0,4
L_4	83	75	17	30,8 ± 0,4	40,5 ± 0,3	47,3 ± 0,3
L_5	92	58	8	29,8 ± 0,3	44,0 ± 0,6	47,2 ± 0,5
S_1	75	75	25	29,2 ± 0,4	38,0 ± 0,8	47,5 ± 0,5
S_2	92	42	8	32,4 ± 0,6	42,0 ± 1,3	47,3 ± 0,6
Итого	78,6 ± 5,5	44,2 ± 9,7	21,4 ± 6,5	31,1 ± 0,5	40,4 ± 0,8	46,6 ± 0,4*

Примечание. В норме порог тепловой чувствительности составляет 34,4 ± 0,5 градусов, порог болевой чувствительности – 42,3 ± 0,8. * – достоверность отличия от показателей 1 группы ($p < 0,05$).

Доля дерматомов с нормальным порогом болевой чувствительности составляла всего 21,4 ± 6,5 %, с повышенными порогами болевой чувствительности достигала 78,6 ± 5,5 %. Порог боли в среднем был больше на 1,4 ± 0,1 градуса ($p < 0,05$), чем в 1 группе. Во второй группе обследованных преобладал спондилолизный спондилолистез (у 5 больных из 6 обследованных).

При второй степени смещения (табл. 4 и 5, 3 и 4 группы) достоверных различий нарушений температурно-болевой чувствительности в зависимости от уровня смещения не наблюдалось, за исключением того, что доля дерматомов с отсутствием тепловой чувствительности при смещении L_5 позвонка была больше на 66,7 % ($p<0,05$) (табл. 5). Следует отметить, что в третьей группе (степень смещения – II, уровень смещения – L_4) преобладал дегенеративный спондилолистез (из 11 больных 8 были с дегенеративным спондилолистезом). В четвертой группе (степень смещения – II, уровень смещения – L_5) преобладал спондилолизный спондилолистез (у 5 больных из 7).

Таблица 4

Процентное соотношение различных нарушений температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста у больных с осложненным спондилолистезом 3 группы (степень смещения – II, уровень смещения – L_4)

Дерматомы (n = 154)	Доля дерматомов с повышенным порогом болевой чувствительности (%)	Доля дерматомов с отсутствием тепловой чувствительности (%)	Доля дерматомов с нормальным порогом болевой чувствительности (%)	Показатели температурно-болевой чувствительности (M ± m, град.)		
				T° кожи	Порог тепла	Порог боли
L_1	68,2	37	32	32,2 ± 0,8	41,6 ± 1,3	46,7 ± 0,6
L_2	50	14	27,3	32,0 ± 0,5	40,4 ± 0,9	46,6 ± 0,7
L_3	45,5	14	41	31,1 ± 0,6	39,0 ± 1,2	46,9 ± 0,9
L_4	45,5	27,3	50	30,8 ± 0,4	40,3 ± 0,8	47,0 ± 0,7
L_5	68,2	45,5	32	29,8 ± 0,3	42,0 ± 1,0	46,8 ± 0,6
S_1	64	55	36,3	29,2 ± 0,4	41,8 ± 1,5	47,2 ± 0,7
S_2	54,6	18,2	45,5	32,4 ± 0,6	39,4 ± 0,6	47,0 ± 0,6
Итого	56,6 ± 3,8	30,2 ± 6,1	37,7 ± 3,1	31,1 ± 0,5	40,7 ± 0,5	47,0 ± 0,08

В 5 группе (степень смещения – III, уровень смещения – L5) наблюдалось значительное нарушение температурно-болевой чувствительность (табл. 6), более выраженное, чем в ранее рассмотренных группах. Доля дерматомов с нормальными порогами болевой чувствительности составляла только 3,7 ± 2,4 %, процент пациентов с повышенными порогами болевой чувствительности достигает 91,4 ± 2,2. Кроме того, к отсутствию тепловой чувствительности в 57,2 ± 4,5 % случаев присоединяется потеря болевой чувствительности (в среднем в 5,3 ± 2,5 случаев). В этой группе преобладал спондилолизный спондилолистез (у 4 из 5 больных).

Таблица 5

Процентное соотношение различных нарушений температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста у больных с осложненным спондилолистезом 4 группы (степень смещения – II, уровень смещения – L_5)

Дерматомы (n = 98)	Доля дерматомов с повышенным порогом болевой чувствительности (%)	Доля дерматомов с отсутствием тепловой чувствительности (%)	Доля дерматомов с нормальным порогом болевой чувствительности (%)	Показатели температурно-болевой чувствительности (M ± m, град.)		
				T° кожи	Порог тепла	Порог боли
L_1	86	36	14	32,2 ± 0,8	41,0 ± 0,9	45,2 ± 0,3
L_2	64,3	36	36	32,0 ± 0,5	40,4 ± 0,9	45,7 ± 0,6
L_3	64	36	22	31,1 ± 0,6	38,0 ± 1,0	45,5 ± 0,7
L_4	79	79	21,4	30,8 ± 0,4	38,3 ± 0,9	45,2 ± 0,5
L_5	64,3	57	29	29,8 ± 0,3	38,1 ± 0,6	45,1 ± 0,4
S_1	57	57	43	29,2 ± 0,4	37,8 ± 0,7	44,6 ± 0,3
S_2	30	50	43	32,4 ± 0,6	39,0 ± 1,0	47,6 ± 1,0
Итого	63,5 ± 6,8	50,2 ± 6,0*	30,0 ± 4,2	31,1 ± 0,5	38,3 ± 0,7	46,0 ± 0,6

Примечание. В норме порог тепловой чувствительности составляет 34,4 ± 0,5 градусов, порог болевой чувствительности – 42,3 ± 0,8. * – достоверность отличия от показателей 4 группы ($p < 0,05$).

Таблица 6

Процентное соотношение различных нарушений температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста у больных с осложненным спондилолистезом 5 группы (степень смещения – III, уровень смещения – L_5)

Дерматомы (n = 70)	Доля дерматомов с повышенным порогом болевой чувствительности (%)	Доля дерматомов с отсутствием		Доля дерматомов с нормальным порогом болевой чувствительности (%)	Показатели температурно-болевой чувствительности (M ± m, град.)		
		ТЧ (%)	БЧ (%)		T° кожи	Порог тепла	Порог боли
L_1	100	50	0	0	32,2 ± 0,8	40,0 ± 1,3	46,0 ± 0,3
L_2	88	50	0	13	32,0 ± 0,5	39,0 ± 0,2	45,6 ± 0,4
L_3	88	38	12,5	0	31,1 ± 0,6	39,0 ± 0,4	46,2 ± 0,7
L_4	88	62,5	12,5	0	30,8 0,4	40,0 ± 1,7	46,2 ± 0,6
L_5	88	62,5	12,5	0	29,8 ± 0,3	40,0 ± 1,3	46,6 ± 0,7
S_1	88	75	0	12,7	29,2 ± 0,4	40,0 ± 0,2	47,0 ± 0,9
S_2	100	62,5	0	0	32,4 ± 0,6	38,3 ± 0,9	47,4 ± 0,8
Итого	91,4 ± 2,2	57,2 ± 4,5	5,3 ± 2,5	3,7 ± 2,4	31,1 ± 0,5	39,5 ± 0,3	46,4 ± 0,2

Примечание. ТЧ – тепловая чувствительность, БЧ – болевая чувствительность. В норме порог тепловой чувствительности составляет 34,4 ± 0,5 градусов, порог болевой чувствительности – 42,3 ± 0,8.

Также нами был проведен анализ влияния степени смещения и функциональной подвижности на состояние температурно-болевой чувствительности отдельно при смещении L_3, L_4 и L_5 позвонков.

При спондилолистезе L_3, L_4 позвонков (табл. 7), степень смещения оказывала влияние на степень выраженности нарушений температурно-болевой чувствительности. Так, при второй степени смещения доля больных с повышенными порогами болевой чувствительности была больше чем при первой степени на 25 % ($p < 0,05$). Так же был достоверно выше порог болевой чувствительности в среднем на 1,8 ± 0,2 градуса ($p < 0,05$). Кроме того, уменьшалось количество больных с нормальными порогами температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста на 31,3 % ($p < 0,05$).

Кроме того, при второй степени смещения была достоверно больше функциональная подвижность L_4 позвонка при разгибании (на 50 %, $p < 0,05$), а функциональная подвижность при сгибании имела тенденцию к увеличению (табл. 7), что, по всей видимости, также приводило к более выраженным нарушениям температурно-болевой чувствительности.

Таблица 7

Состояние температурно-болевой чувствительности у больных с осложненным спондилолистезом L_3, L_4 позвонков (M ± m, 19 больных, 266 дерматомов)

Степень смещения	ФРИ (M ± m, см)		Доля дерматомов с повышенным порогом болевой чувствительности (%)	Доля дерматомов с отсутствием тепловой чувствительности (%)	Доля дерматомов с нормальным порогом болевой чувствительности (%)	Показатели температурно-болевой чувствительности (град.)		
	При сгибании	При разгибании				T° кожи (град.)	Порог тепла (град.)	Порог боли (град.)
I	0,46 ± 0,07	0,60 ± 0,1	45,3 ± 4,0∨	52,6 ± 8,7	54,9 ± 4,1∨	31,1 ± 0,5	39,5 ± 0,6	45,2 ± 0,2∨
II	0,63 ± 0,07	0,9 ± 0,1*	56,6 ± 3,8*	30,2 ± 6,1∨	37,7 ± 3,1*	31,1 ± 0,5	40,7 ± 0,5	47,0 ± 0,08*

Примечание.* – достоверность отличия от показателей при первой степени смещения, $p < 0,05$. ∨ – достоверность отличия от показателей у больных со смещением позвонка L_5, $p < 0,05$.

При спондилолистезе L_5 позвонка (табл. 8), в отличие от больных со спондилолистезом L_3 и L_4 позвонков, достоверной разницы между состоянием температурно-болевой чувствительности при I и II степенях смещения не наблюдалось. Однако при третьей степени смещения регистрировались грубые нарушения. Доля дерматомов с повышенными порогами болевой чувствительности увеличилась до 91,4 ± 2,2 %. Количество дерматомов с нормальными порогами болевой чувствительности уменьшилось до 3,7 ± 2,4 %. Следует заметить, что к отсутствию тепловой чувствительности (в 57,2 ± 4,5 % дерматомах) присоединяется отсутствие болевой чувствительности (в 5,3 ± 2,5 % случаев).

Сопоставление состояния температурно-болевой чувствительности с выраженностью функциональной подвижности смещенного L_5 позвонка в данной группе больных определило (табл. 8), что, несмотря на то, что функциональная подвижность позвонка при первой и второй степени достоверно различаются (при сгибании – на 156,7 %, $p < 0,05$; при разгибании – на 83,3 %, $p < 0,05$), уровень нарушений данного вида чувствительности одинаков. При третьей степени смещения, когда функциональная подвижность при сгибании увеличилась на 266 %, $p < 0,05$, при разгибании – на 258,3 %, $p < 0,05$ относительно показателей больных с первой степенью смещения, наблюдаются грубые нарушения данного вида чувствительности.

Таблица 8

Состояние температурно-болевой чувствительности у больных с осложненным спондилолистезом L_5 позвонка (M ± m, 18 больных, 254 дерматома)

Степень смещения	ФРИ (M ± m, см)		Доля больных с повышенным порогом болевой чувствительности (%)	Доля больных с отсутствием тепловой чувствительности (%)		Доля больных с нормальным порогом болевой чувствительности (%)	Показатели температурно-болевой чувствительности (град.)		
	При сгибании	При разгибании					Т° кожи	Порог тепла	Порог боли
I	0,30 ± 0,04	0,60 ± 0,1	78,6 ± 5,5	44,2 ± 9,7		21,4 ± 6,5	31,1 ± 0,5	40,4 ± 0,8	46,6 ± 0,4
II	0,77 ± 0,1*	1,1 ± 0,2*	63,5 ± 6,8	50,2 ± 6,0		30,0 ± 4,2	31,1 ± 0,5	38,3 ± 0,7	46,0 ± 0,6
III	1,1 ± 0,3*	2,15 ± 0,3*	91,4 ± 2,2*	ПТ 57,2 ± 4,5	ПБ 5,3 ± 2,5	3,7 ± 2,4*	31,1 ± 0,5	39,5 ± 0,3	46,4 ± 0,2

Примечание. ТЧ – тепловая чувствительность, БЧ – болевая чувствительность. * – достоверность отличия от показателей при первой степени смещения, $p < 0,05$.

При сравнительном анализе состояния температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста у больных при смещении L_3, L_4 позвонков и L_5 позвонка выявил, что, несмотря на то, что степени смещения и функциональная подвижность позвонков практически одинаковы (табл. 7 и 8), негативные изменения температурно-болевой чувствительности при спондилолистезе L_4 позвонка выражены в меньшей степени. Так, при первой степени смещения доля дерматомов с повышенным порогом болевой чувствительности на уровне L_4 меньше на 42,4% ($p < 0,05$), порог болевой чувствительности ниже на 1,4 градуса ($p < 0,05$), количество дерматомов с нормальным порогом болевой чувствительности выше на 157%, чем на уровне L_5.

При второй степени смещения доля больных с отсутствием тепловой чувствительности при смещении L_4 позвонка достоверно ниже (на 66,7%, $p < 0,05$). Также имеется тенденция к снижению, количества больных с повышенными порогами болевой чувствительности и тенденция к увеличению доли больных с нормальными порогами болевой чувствительности, чем при смещении L_5 позвонка (табл. 7 и 8).

Таким образом, у больных с осложненным спондилолистезом на состояние температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста оказывает влияние уровень и степень смещения, функциональная подвижность. Наиболее существенные нарушения наблюдаются при смещении L_5 позвонка III степени. Менее всего регистрируются негативные изменения при первой степени смещения L_3, L_4 позвонков.

Анализ проведенных нами исследований показал, что у всех обследованных нами больных с осложненным спондилолистезом были зарегистрированы нарушения температурно-болевой чувствительности в дерматомах корешков конского хвоста. Отличия от нормы проявлялись в виде гипестезии, термоанестезии, и иногда анальгезии.

Наши данные соответствуют результатам исследования других авторов. Так А.П. Шеин с соавт. определили, что у всех больных со спондилолистезом даже при отсутствии клинических симптомов имеются нейрофизиологические признаки сенсомоторного дефицита в системе нижних конечностей [8].

Негативные изменения могут быть обусловлены натяжением, сдавлением, ишемизацией корешков конского хвоста и соответствующих базальных ганглиев. Известно, что даже небольшое сдавление или растяжение спинного мозга вызывает значительное снижение мозгового кровотока. При длительном воздействии негативного фактора наблюдается срыв регуляторных компенсаторных механизмов. При растяжении (сдавлении) невральных структур у больных со спондилолистезом развиваются циркуляторные нарушения, приводящие к ишемической дистрофии. Поверхностные оболочечные артерии оказываются напряженными и сдавленными. Некоторые корешковые артерии вытягиваются так же, как и корешки, которые они сопровождают [3].

Обширное нарушение температурно-болевой чувствительности может быть также обусловлено выходом провоспалительных веществ в эпидуральное пространство, отеком и фиброзными изменениями эпидуральной клетчатки, венозным застоем.

По результатам наших исследований степень выраженности нарушений температурно-болевой чувствительности зависела от уровня спондилолистеза. В тех случаях, когда были зарегистрированы смещения L_3, L_4 позвонков нарушения были в меньшей степени представлены, чем при смещении L_5 позвонка при одной и той же степени смещения.

Следует обратить внимание, что у 16 больных из 19 больных со смещением L_3, L_4 позвонков был определен дегенеративный спондилолистез. При смещении L_5 позвонка у 14 больных из 18 диагностирован спондилолизный спондилолистез. Таким образом, эти группы больных (смещение L_3, L_4 и L_5 позвонков) отличаются по этипатогенезу заболевания. Следует отметить, что возраст в этих группах больных достоверно не различался.

Дегенеративный и спондилолизный (истмический) – это две наиболее распространенные формы спондилолистеза [10, 14].

Дегенеративный спондилолистез развивается из-за артритических изменений в суставах позвонков вследствие дегенерации хряща в старшей популяции населения, чаще в возрасте 50–70 лет. Данное заболевание у взрослых характеризуется потерей высоты диска пораженного сегмента с сагиттальным поступательным смещением и часто в сочетании с ротационной деформацией [9, 15]. Наиболее часто наблюдается смещение L_4, что обусловлено более слабым связочным аппаратом, широким дисковым промежутком, положением суставных поверхностей. Следует отметить, что при этой форме спондилолистеза реже происходит смещение L_3 позвонка и очень редко – L_5 [2]. Появление неврологической симптоматики при этой патологии связано с сужением и деформацией центрального и корешкового каналов, межпозвоночных отверстий. При дегенеративном (инволютивном) спондилолистезе возрастные дегенеративные изменения в межпозвонковом диске и связочном аппарате приводят к постепенному смещению позвонка [14]. Именно это факт может способствовать адаптации невральных структур и их кровообращения к новым патологическим условия и в меньшей степени нарушениям температурно-болевой чувствительности, чем при смещении L_5 позвонка при спондилолизном спондилолистезе.

Основным характерным отличием спондилолизного (истмического) спондилолистеза является наличие дефекта в межсуставной части дужки (pars interarticularis). Дефект может быть врожденным, приобретенным и комбинированным. Смещение на уровне L_3 и L_4 развивается медленнее, чем L_5, и, соответственно, выявляется позднее. На уровне L_5 смещение развивается быстрее и нарушения температурно-болевой чувствительности могут быть более выраженными вследствие отсутствия условий и времени для адаптации.

Результаты наших исследований о влиянии уровня спондилолистеза на выраженность нарушений температурно-болевой чувствительности противоположны данным других авторов [7]. По мнению этих исследователей, чем краниальнее уровень смещения, тем более глубокие были изменений электронейромиографических проявлений сенсомоторного дефицита. Однако если в наших исследованиях все обследуемые группы были почти одного возраста, то в работе цитированных авторов группа больных со смещением L_5 позвонка была моложе на 25 лет.

Анализ влияния степени смещения и функциональной подвижности позвонков на выраженность нарушений температурно-болевой чувствительности нами проведен отдельно для каждого уровня (L_3, L_4 и L_5 позвонков).

Поскольку тяжелые степени смещения не характерны для уровня L_3 и L_4 позвонков, мы проследили влияние степени смещения и функциональную подвижность на состояние температурно-болевой чувствительности только при I и II степенях смещения. Увеличение от 25 до 50% смещения тел L_3 и L_4 позвонков и рост функциональной подвижности при разгибании на 50% приводит к снижению количества дерматомов с нормальными порогами болевой чувствительности, увеличению области с повышенными порогами и величины порога болевой чувствительности.

В случаях смещения L_5 позвонка было прослежено состояние температурно-болевой чувствительности при трех степенях смещения. У больных I и II степени смещения, несмотря на рост функциональной подвижности при сгибании и разгибании, состояние температурно-болевой чувствительности достоверно не различалось. Однако при III степени смещения и увеличении функциональной подвижности на

260% наблюдалось наличие грубых нарушений, включающих анальгезию.

Таким образом, с увеличением степени смещения и функциональной подвижности L_5 позвонка функциональное состояние проводников температурно-болевой чувствительности ухудшается. Происходит увеличение натяжения, сдавления, ишемизации корешков конского хвоста и соответствующих базальных ганглиев.

Заключение

У больных с осложненным спондилолистезом во всех дерматомах корешков конского хвоста наблюдаются нарушения температурно-болевой чувствительности проявляющиеся в виде гипестезии, термоанестезии и иногда анальгезии. Выраженность негативных изменений зависит от уровня спондилолистеза и этиопатогенеза. Степень смещения и функциональная подвижность на одном уровне влияет на характер нарушений температурно-болевой чувствительности. Наиболее значительные нарушения наблюдаются при смещении L_5 позвонка III степени. Менее всего регистрируются негативные изменения при первой степени смещения L_3 и L_4 позвонков.

Список литературы

1. Глазырин Д.И., Мухачев В.А. Патогенетическое обоснование оперативных приемов для лечения спондилолистеза // Травматология и ортопедия России. – 1994. – № 3. – С. 74–78.

2. Доценко В.В., Загородний Н.В. Спондилолистез. Передние малотравматичные операции. – М.–Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2005. – 176 с.

3. Лазорт Г., Гуазе А., Джинджиан Р. Васкуляризация и гемодинамика спинного мозга. – М.: Медицина, 1977. – 256 с.

4. Митбрейт И.М. Спондилолистез – М., 1978. – 271 с.

5. Оперативное лечение спондилолистеза позвонка L_5 с применением транспедикулярных фиксаторов / Миронов С.П. [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2004. – № 1. – С. 39–46.

6. Худяев А.Т., Щурова Е.Н., Вакуленко С.Н. Состояние температурно-болевой чувствительности у больных со спондилолистезом после оперативного лечения с наружной транспедикулярной фиксацией // Нейрохирургия. – 2000.– № 1–2. – С. 15–19.

7. Шеин А.П., Криворучко Г.А. Влияние уровня смещения позвонка на выраженность ЭНМГ-проявлений сенсомоторного дефицита в системе нижних конечностей у больных со спондилолистезом поясничной локализации // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (76). – Часть 1. – С.118–161.

8. Шеин А.П., Криворучко Г.А. Электронейромиографические характеристики у пациентов со спондилолистезом различного генеза // Хирургия позвоночника. – 2011. – № 1. – С. 56–61.

9. Deng-lu Yan, Fu-xing Pei, Cheng-long Soo. Comparative study of PILF and TLIF treatment in adult degenerative spondylolisthesis // Eur. Spine J. – 2008. – Vol. 17, № 10. – P. 1311–1316.

10. Ka-Siong Kho V., Wen-Chih Chen. Posterolateral fusion using laminectomy bone chips in the treatment of lumbar spondylolistesis // Eur. Spine J. – 2008.– Vol. 32, № 1. – P. 115–119.

11. Kreusch-Brinker R., Groher W., Mark P. Ventral intercorporal spondylodesis in lumbar instabilities // Z. Orthop. Ihre Grenzgeb. – 1986. – Vol. 124, № 5. – P. 619–627.

12. Meyerding H.W. Spondylolisthesis //Surg. Gynecol. Obstet. – 1932.– № 54. – P. 371–377.

13. Molinari R.W., Sloboda J.F., Arrington E.C. Low-grade isthmic spondylolisthesis treated with instrumented posterior lumbar interbody fusion in U.S. servicemen // J. Spinal Disord Tech. – 2005. – Suppl. 18. – P. 24–29.

14. Radiologic Evaluation of Degeneration in Isthmic and Degenerative spondylolisthesis / Jeong H.Y. [et al.] // Asian Spine J. – 2013. – Vol. 1. – P. 25–33.

15. Rousseau M.A., Lazennec J.Y., Saillant G. Predictors of outcomes after posterior decompression and fusion in degenerative spondylolisthesis // Eur. Spine J. – 2005. – Vol. 14. № 1. – P. 55–60.

16. Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based / Kalichman L. [et al.] // Spine (Phila Pa 1976). – 2009. – Vol. 34. № 2. – P. 199–205.

17. The Oswestry low back pain disability questionnaire / Fairbank J.C. [et al.] // Physiotherapy.1980. Vol. 66. P. 271–273.

18. Wiltse L.L., Newman P.H., Macnab I. Classification of spondylolysis and spondylolisthesis. // Clin. Orthop. – 1976. – Vol. 117. – P. 23–29.

References

1. Glazyrin D.I., Mukhachev V.A. Patogeneticheskoe obosnovanie operativnykh priemov dlya lecheniya spondilolisteza // Travmatologiya i ortopediya Rossii. 1994. no. 3. pp.74–78.

2. Dotsenko V.V., Zagorodniy N.V. Spondilolistez. Perednie malotravmatichnye operatsii. M.–Tver:OOO «Izd-vo «Triada», 2005. 176 p.

3. Lazort G., Guaze A., Dzhindzhian R. Vaskulyarizatsiya i gemodinamika spinnogo mozga. M.: Meditsina, 1977. 256 p.

4. Mitbreyt I.M. Spondilolistez M., 1978. 271 p.

5. Operativnoe lechenie spondilolisteza pozvonka L5 s primeneniem transpedikulyarnykh fiksatorov / Mironov S.P. [i dr.] // Khirurgiya pozvonochnika. 2004. no. 1. pp. 39–46.

6. Khudyaev A.T., Shchurova E.N., Vakulenko S.N. Sostoyanie temperaturno-bolevoy chuvstvitelnosti u bolnykh so spondilolistezom posle operativnogo lecheniya s naruzhnoy transpedikulyarnoy fiksatsiey // Neyrokhirurgiya. 2000. no. 1–2. pp. 15–19.

7. Shein A.P., Krivoruchko G.A. Vliyanie urovnya smeshcheniya pozvonka na vyrazhennost ENMG-proyavleniy sensomotornogo defitsita v sisteme nizhnikh konechnostey u bolnykh so spondilolistezom poyasnichnoy lokalizatsii // Byul. VSNTs SO RAMN. 2010. no. 6 (76). Chast 1. pp. 118–161.

8. Shein A.P., Krivoruchko G.A. Elektroneyromigraficheskie kharakteristiki u patsientov so spondilolistezom razlichnogo geneza // Khirurgiya pozvonochnika. 2011. no. 1. pp. 56–61.

9. Deng-lu Yan, Fu-xing Pei, Cheng-long Soo. Comparative study of PILF and TLIF treatment in adult degenerative spondylolisthesis // Eur. Spine J. 2008. Vol. 17, no. 10. pp. 1311–1316.

10. Ka-Siong Kho V., Wen-Chih Chen. Posterolateral fusion using laminectomy bone chips in the treatment of lumbar spondylolistesis // Eur. Spine J. 2008.Vol. 32, no. 1. pp. 115–119.

11. Kreusch-Brinker R., Groher W., Mark P. Ventral intercorporal spondylodesis in lumbar instabilities // Z. Orthop. Ihre Grenzgeb. 1986. Vol. 124, no. 5. pp. 619–627.

12. Meyerding H.W. Spondylolisthesis // Surg. Gynecol. Obstet. 1932.no. 54. pp.371–377.

13. Molinari R.W., Sloboda J.F., Arrington E.C. Low-grade isthmic spondylolisthesis treated with instrumented posterior lumbar interbody fusion in U.S. servicemen // J. Spinal Disord Tech. 2005. Suppl.18. pp.24–29.

14. Radiologic Evaluation of Degeneration in Isthmic and Degenerative spondylolisthesis / Jeong H.Y. [et al.] // Asian Spine J. 2013. Vol. 1. pp. 25–33.

15. Rousseau M.A., Lazennec J.Y., Saillant G. Predictors of outcomes after posterior decompression and fusion in degenerative spondylolisthesis // Eur. Spine J. 2005. Vol. 14. no. 1. pp. 55–60.

16. Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based / Kalichman L. [et al.] // Spine (Phila Pa 1976). 2009. Vol. 34. no. 2. pp. 199–205.

17. The Oswestry low back pain disability questionnaire / Fairbank J.C. [et al.] // Physiotherapy.1980. Vol. 66. pp. 271–273.

18. Wiltse L.L., Newman P.H., Macnab I. Classification of spondylolysis and spondylolisthesis. // Clin. Orthop. 1976. Vol. 117. pp. 23–29.

УДК 616.12 – 008.331: 612.014.5

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У МУЖЧИН, ЖИТЕЛЕЙ СИБИРИ, С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ТИПОВ

[1,2]Яскевич Р.А., [3]Повшедная О.Н., [2]Деревянных Е.В.

[1]ФАГНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, e-mail: cardio@impn.ru;

[2]ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, e-mail: rusene@mail.ru;

[3]КГБУЗ «Красноярская межрайонная больница № 3», Красноярск, e-mail: krasmb3@yandex.ru

С целью изучения частоты встречаемости различных нарушений ритма сердца у мужчин с артериальной гипертонией с учетом данных антропометрии и соматометрии обследовано 102 человека с артериальной гипертонией и 49 человек с нормальным уровнем АД. Обследование включало клинические, инструментальные, функциональные и лабораторные методы исследования, а также антропометрию с последующим соматотипированием. Установлено, что частота номотопных нарушений ритма сердца у больных ГБ составляет 27,5%, гетеротопных нарушений ритма сердца – 76,5%. Номотопные нарушения ритма сердца у больных АГ чаще встречаются у больных брюшного соматотипа (32,7%), по сравнению с неопределенным (8,3%). Частота гетеротопных нарушений ритма сердца не зависит от соматотипа.

Ключевые слова: артериальная гипертония, соматотип, нарушения ритма сердца

OF HEART RHYTHM DISTURBANCES IN MEN INHABITANTS OF SIBERIA WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF DIFFERENT CONSTITUTIONAL TYPES

[1,2]Yaskevich R.A., [3]Povshednaya O.N., [2]Derevyannyh E.V.

[1]Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, e-mail: cardio@impn.ru;

[2]Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetzkiy Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: rusene@mail.ru;

[3]Krasnoyarsk inter-district hospital № 3, Krasnoyarsk, e-mail: krasmb3@yandex.ru

To study the frequency of occurrence of various heart rhythm disturbances in men with arterial hypertension based on data from the anthropometry and somatometry surveyed 102 people with arterial hypertension and 49 people with normal levels of blood pressure. The examination included clinical, instrumental, functional and laboratory methods, as well as anthropometry followed somatotipirovaniya. It was found that the frequency nomotopnyh cardiac arrhythmias in hypertensive patients was 27.5%, heterotopic cardiac arrhythmias – 76.5%. Nomotopnye cardiac arrhythmias in patients with hypertension are more common in patients with abdominal somatotype (32.7%), compared with an uncertain (8.3%). The frequency of heterotopic cardiac arrhythmias independent of somatotype.

Keywords: arterial hypertension, somatotype, heart rhythm disturbances

Проблема артериальной гипертензии (АГ) в современном обществе сохраняет медицинскую и социальную актуальность в связи со значительной её распространенностью, высоким процентом инвалидизации и смертности [7]. Особую важность приобретает изучение различий в заболеваемости АГ у жителей различных регионов страны и в том числе среди населения Крайнего Севера и Сибири [6, 7].

Известно, что одним из частых кардиальных осложнений АГ являются нарушения ритма сердца (НРС). Аритмии и блокады сердца очень часто наблюдаются при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, во многих случаях осложняя их течение, утяжеляя прогноз, ухудшая качество жизни больных [2, 3, 5].

В настоящее время считается аксиомой, что особенность течения заболевания определяется как факторами внешней среды, так и особенностями строения и функционированием органов и систем человеческого тела. В медицинской литературе опубликованы многочисленные материалы о частоте заболеваемости людей с разной конституцией и об особенностях клинической картины различных заболеваний у представителей разных конституциональных типов [1, 4, 9], при этом особое внимание уделяется роли конституции человека в кардиологии [8, 10]. Несмотря на то, что нарушениям ритма сердца и проводимости посвящено большое количество работ, до сих пор недостаточно изучена частота встречаемости различных НРС у больных АГ различных конституциональных типов. Все вышеперечисленное определяет медико-социальную значимость этой проблемы и обуславливает потребность в её изучении.

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости различных нарушений ритма сердца у мужчин с артериальной гипертонией с учетом данных антропометрии и соматометрии.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были мужчины, жители г. Красноярска. Всего обследован 151 человек в возрасте 20–60 лет (средний возраст 43,1 ± 0,8 лет). В группе обследованных лиц с артериальной гипертонией было 102 чел. (средний возраст 43,5 ± 0,9 лет), а в группе контроля – 49 чел. (средний возраст 42,5 ± 1,2 лет) с нормальным уровнем АД.

Клиническое обследование больных включало врачебный осмотр, анкетирование, двукратное измерение артериального давления, эхокардиографию, электрокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ. Лабораторное обследование включало определение уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), проведение стандартного теста толерантности к глюкозе (СТТГ).

Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось на системе суточной регистрации ЭКГ «SHILER 102» в двух модифицированных грудных отведениях, близких стандартным отведениям V1 и V6. Выявленные нарушения ритма и проводимости сердца интерпретировались по стандартным критериям. Регистрируемые аритмии сердца в зависимости от характера образования и проведения импульсов делились на номотопные нарушения ритма сердца (ННРС), гетеротопные нарушения ритма сердца (ГНРС). К ННРС были отнесены синусовая тахикардия (СТ), синусовая брадикардия (СБ) и синусовая аритмия (СА). СТ считалось учащение сердечной деятельности в состоянии покоя свыше 90 сокращений в минуту, когда водителем сердечного ритма являлся синусовый узел. СБ отмечали при замедлении сердечной деятельности ниже 60 ударов в минуту, с правильным ритмом, водителем которого также оставался синусовый узел. СА диагностировали, если разница между наибольшим и наименьшим интервалом превышала 10% от средней длительности интервала RR. К ГНРС относили активные эктопические ритмы, такими являлись наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ), желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), фибрилляция предсердий (ФП), наджелудочковая тахикардия (НЖТ), желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ). Для градации ЖЭ использовалась классификация B. Lown и M. Wolf.

Соматотипирование проводилось по методу Бунака В.В. (1931) в модификации Чтецова В.П. с соавт. (1978), основывалось на 5-балльной оценке трех компонентов состава тела человека: жирового, мышечного и костного. При определении соматотипа мужчин использовали терминологию, предложенную Бунаком В.В. (1931): грудной, грудно-мускульный, мускульно-грудной, мускульный, мускульно-брюшной, брюшно-мускульный, брюшной, грудно-брюшной, брюшно-грудной типы и т.п. Соматотипы определялись согласно схеме возможного сочетания баллов.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). При статистических расчетах использовались непараметрические критерии. Предварительно определялось соответствие выборок закону нормального распределения. В случае отклонения выборок от нормального распределения использовались: F – критерий Фишера, U-критерий Мана – Уитни. Достоверным считался уровень значимости при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для определения индивидуально-типологических особенностей течения АГ все больные были разделены на основании антропометрических данных по соматотипам. Среди мужчин, больных АГ, чаще других ($p < 0,01$) определялся брюшной соматотип – 50,9%, реже наблюдались грудной – 20,6%, мускульный – 16,7% и неопределенный – 11,8% соответственно. Среди мужчин с нормальным уровнем АД чаще встречался мускульный – 32,7% и грудной – 28,6% соматотипы, реже брюшной – 22,5% и неопределенный – 16,3%.

Проведенное изучение частоты аритмий среди больных артериальной гипертонией показало, что номотопные нарушения ритма сердца (ННРС) и их сочетание в группе больных АГ встречались у 27,5% обследованных, при этом наиболее часто встречалась синусовая тахикардия (СТ) – 14,7%, несколько реже регистрировалась синусовая брадикардия (СБ) – у 12,8% и у 2% обследованных выявлена синусовая аритмия (СА). Гетеротопные нарушения ритма сердца (ГНРС) и их сочетание в группе больных АГ встречались у 76,5% обследованных. В группе лиц с АГ наджелудочковые нарушения ритма сердца (НЖНРС) встречались у 71,6%, желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) – у 38,2% больных, при этом у 5 чел. имелась желудочковая экстрасистолия высоких градаций.

Изучена частота встречаемости аритмий у больных АГ различных соматотипов (рис. 1–2). Частота ННРС у больных АГ брюшного соматотипа составила 32,7%, при грудном соматотипе – 33,3%, при мускульном соматотипе – 17,6% и при неопределенном соматотипе – 8,3%. ННРС у больных АГ чаще встречались у лиц брюшного соматотипа по сравнению с неопределенным ($p < 0,05$) и можно отметить тенденцию к более высокой частоте ННРС при грудном соматотипе по сравнению с неопределенным. При анализе частоты видов ННРС наблюдается более высокая частота СТ у лиц с АГ брюшного соматотипа по сравнению с мускульным и неопределенным соматотипами ($p < 0,05$).

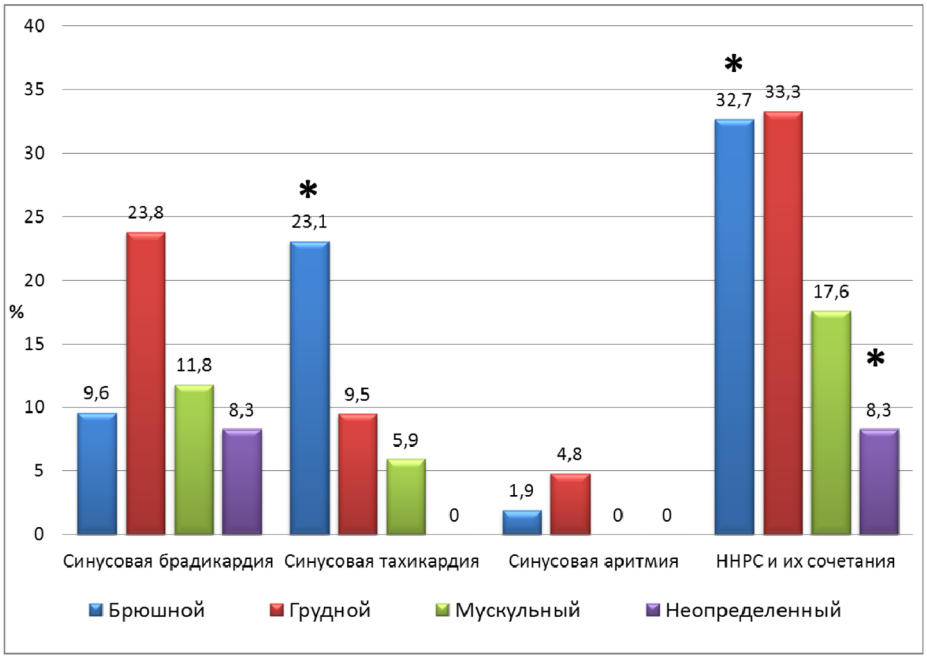


Рис. 1. Частота номотопных нарушений ритма сердца у больных артериальной гипертонией различных соматотипов.
*Примечание. * – достоверность различий между группами (p < 0,05)*

Гетеротопные нарушения ритма сердца у лиц с АГ встречались при брюшном соматотипе у 78,9 %, при грудном соматотипе – у 76,2 %, при мускульном соматотипе – у 64,7 % и при неопределенном соматотипе – у 83,3 %. Достоверных различий частоты ГНРС у больных АГ различных соматотипов не выявлено.

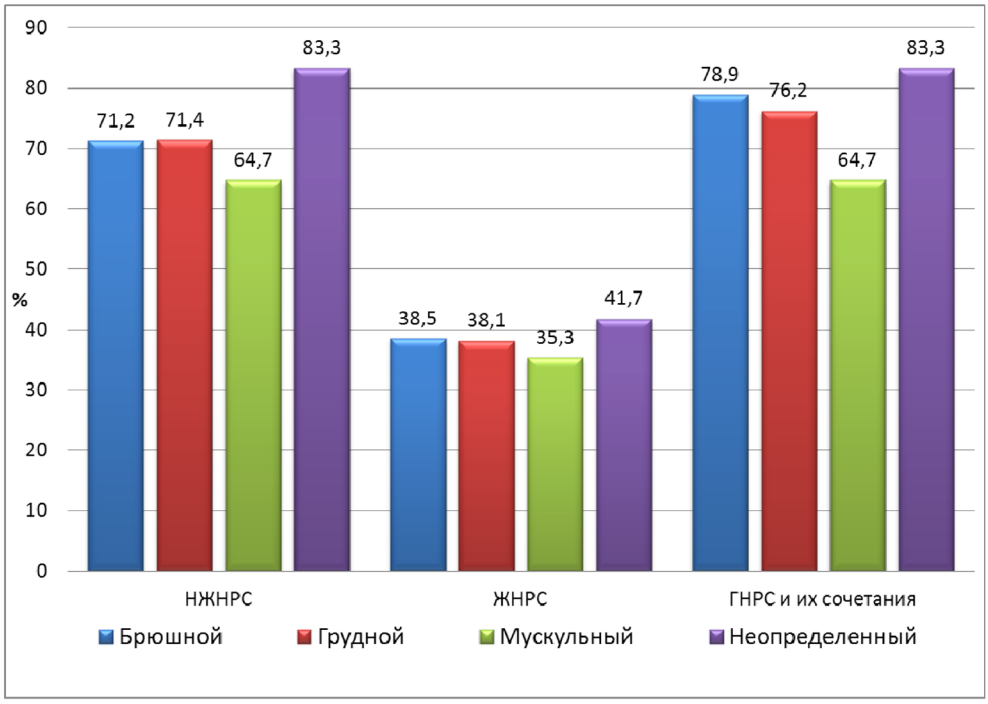


Рис. 2. Частота гетеротопных нарушений ритма сердца у больных гипертонической болезнью различных соматотипов

При изучении частоты нарушений ритма сердца в контрольной группе (рис. 3–4) номотопные нарушения ритма сердца были выявлены: при брюшном соматотипе – у 36,4 %, при грудном – у 21,4 %, при мускульном соматотипе – у 18,8 % и при неопределенном соматотипе – отсутствовали. Достоверных различий частоты ННРС в целом в контрольной группе не выявлено, однако при брюшном соматотипе несколько чаще встречается СТ по сравнению с мускульным ($p < 0,1$) и неопределенным соматотипами. Отмечается более высокая частота ГНРС и в частности НЖНРС в контрольной группе при брюшном соматотипе по сравнению с грудным ($p < 0,01$) и неопределенным ($p < 0,05$).

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что в группе больных АГ достоверно чаще встречался брюшной соматотип – у 50,9 %, а в группе контроля наиболее часто встречался мускульный соматотип – у 32,7 %, и в обеих группах неопределенный соматотип встречался наиболее редко. Выявлено, что в группе больных АГ брюшной соматотип встречается чаще по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), мускульный соматотип встречается чаще среди лиц с нормальными уровнями АД ($p < 0,05$). При сравнении частоты нарушений ритма среди лиц с АГ различных соматотипов можно отметить, что ННРС в целом более часто встречались у лиц брюшного соматотипа по сравнению с неопределенным ($p < 0,05$), при этом СТ чаще наблюдалась у больных с АГ брюшного соматотипа по сравнению с мускульным и неопределенным соматотипами ($p < 0,05$).

В контрольной группе ГНРС и НЖНРС достоверно чаще встречаются при брюшном соматотипе по сравнению с грудным и неопределенным.

Заключение

При проведении данного исследования выявлено, что у больных АГ номотопные нарушения ритма встречались у 27,5 % обследованных, наиболее часто встречалась синусовая тахикардия – у 14,7 %. Гетеротопные нарушения ритма в целом среди больных АГ встречались у 76,5 %, при этом наджелудочковые НРС встречались у 71,6 %, желудочковые НРС – у 38,2 % больных. Нарушения проводимости встречались в группе больных АГ у 11,7 %.

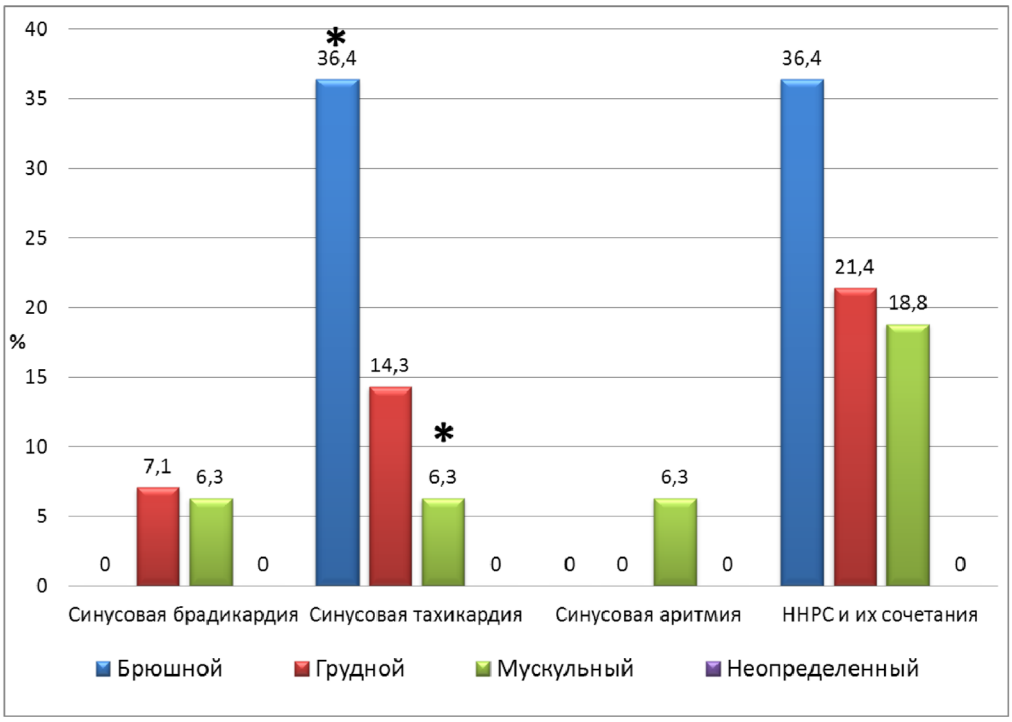


*Рис. 3. Частота номотопных нарушений ритма сердца у мужчин без артериальной гипертонии различных соматотипов. Примечание. * – достоверность различий между группами ($p < 0,05$)*

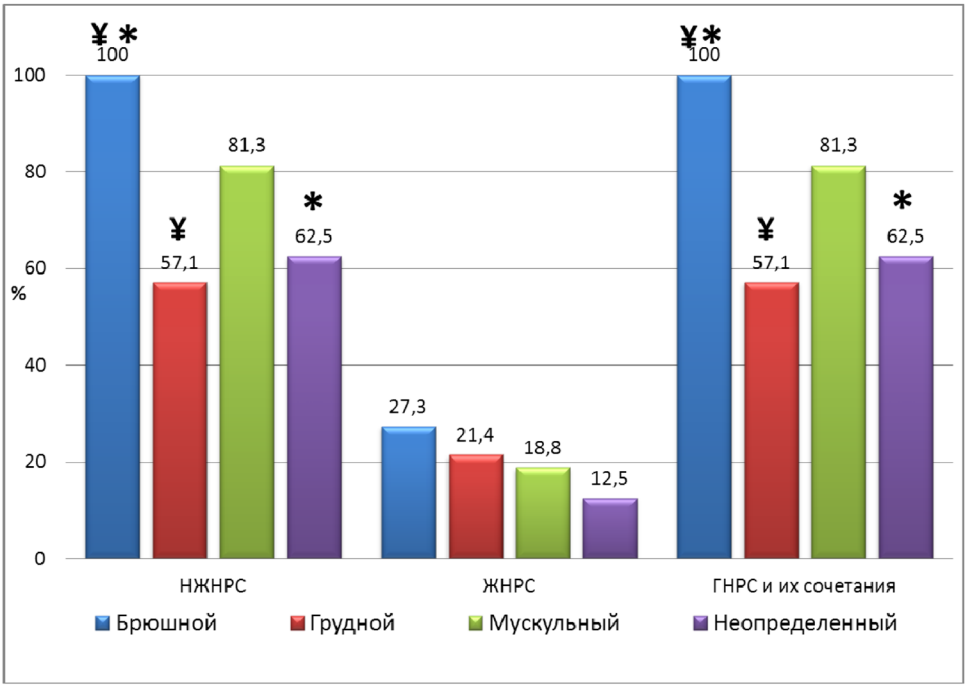


*Рис. 4. Частота гетеротопных нарушений ритма сердца у мужчин без артериальной гипертонии различных соматотипов. Примечание. * – достоверность различий между группами (p < 0,05), ¥ – достоверность различий между группами (p < 0,01)*

Данные по частоте встречаемости наджелудочковых нарушений ритма у больных АГ совпадают с данными ряда авторов. Частота желудочковых нарушений ритма у больных АГ в ряде исследований составляет 60–73 %. В данном исследовании частота желудочковых нарушений ритма у больных АГ составила 38,2 %, близкие данные получены в некоторых других работах.

Установлено, что частота встречаемости желудочковых нарушений ритма была выше у больных гипертонической болезнью по сравнению с лицами с нормальным артериальным давлением (p < 0,05). Не выявлено достоверных различий по частоте наджелудочковых НРС, номотопных НРС и нарушений проводимости между больными АГ и лицами с нормальным уровнем артериального давления.

Среди обследованных мужчин, больных АГ, достоверно чаще встречался брюшной соматотип – у 50,9 %. В группе контроля наиболее часто встречался мускульный соматотип – у 32,7 %, установлено, что в группе больных АГ брюшной соматотип встречается чаще по сравнению с контрольной группой (p < 0,001), а мускульный соматотип встречается чаще среди лиц с нормальными уровнями АД (p < 0,05). В литературе не встретилось данных о частоте аритмий у больных АГ с различными соматотипами. Имеются работы в которых показано, что соматотип не влияет на частоту нарушений ритма у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Настоящее исследование показало, что номотопные НРС более часто встречались у больных брюшного соматотипа по сравнению с неопределенным (p < 0,05), при этом синусовая тахикардия чаще наблюдалась у мужчин, больных АГ, брюшного соматотипа по сравнению с мускульным и неопределенным соматотипами (p < 0,05). Зависимости частоты гетеротопных НРС от соматотипа не выявлено.

Выводы

Номотопные нарушения ритма сердца у больных АГ чаще встречаются у больных брюшного соматотипа (32,7 %) по сравнению с неопределенным (8,3 %). Частота гетеротопных нарушений ритма сердца не зависит от соматотипа.

Список литературы

1. Галактионова М.Ю. Соматотипические особенности детей с нарушениями сердечного ритма и проводимости //

Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 69, № 3. – С. 65–70.

2. Гоголашвили Н.Г., Литвиненко М.В., Бритых Т.Н., и др. Наджелудочковые нарушения ритма у больных после инфаркта миокарда // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 101, № 2. – С. 36–38.

3. Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я., Яскевич Р.А и др. Аритмии и ишемическая болезнь сердца в популяции сельского населения Красноярского края // Вестник Красноярского государственного университета. Естественные науки. – 2006. – Т. 5,№ 1. – С. 195–197.

4. Ермошкина А.Ю., Фефелова В.В., Манчук В.Т., Казакова Т.В. Клинико-антропометрическая характеристика и вегетативная регуляция у лиц юношеского возраста больных сколиозом // Красноярск, 2011. – 107 с.

5. Поликарпов Л.С., Деревянных Е.В., Карпухина Е.О. и др. Влияние феназепама на нарушение ритма сердца у больных инфарктом миокарда // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 3–31. – С. 22–24.

6. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Иванова Е.Б. и др. Частота сердечно-сосудистой патологии, содержание микроэлементов в различных средах в условиях Севера // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2005. – Т. 20, № 2. –С. 55–57.

7. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Манчук В.Т. и др. Социально-эпидемиологическая характеристика артериальной гипертонии в условиях Севера и Сибири // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 52,№ 4. – С. 92–95.

8. Поликарпов Л.С., Яскевич Р.А., Хамнагадаев И.И. и др. Влияние компонентов метаболического синдрома на клиническое течение ишемической болезни сердца у мужчин // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5; www.science-education.ru/119–14808

9. Пуликов А.С., Москаленко О.Л. Динамика массы и плотности тела в зависимости от конституции, полового диморфизма и возраста юношей в условиях городского антропотехногенного загрязнения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 8–3. – С. 77–80.

10. Пуликов А.С., Москаленко О.Л. Конституциональные особенности кардио-респираторной системы и адаптационные возможности юношей // В мире научных открытий. – 2012. – № 5.3(29). – С. 87–111.

References

1. Galaktionova M.Y. Somatotipicheskie osobennosti detey s narusheniyami serdechnogo ritma i provodimosti // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2011. T. 69, no. 3. pp. 65–70.

2. Gogolashvili N.G., Litvinenko M.V., Britykh T.N., i dr. Nadzheludochkovye narusheniya ritma u bolnykh posle infarkta miokarda // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2011. T. 101, no. 2. pp. 36–38.

3. Gogolashvili N.G., Novgorodtseva N.Ya., Yaskevich R.A i dr. Aritmii i ishemicheskaya bolezn serdtsa v populyatsii selskogo naseleniya Krasnoyarskogo kraya // Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennye nauki. 2006. T. 5, no. 1. pp. 195–197.

4. Ermoshkina A.Yu., Fefelova V.V., Manchuk V.T., Kazakova T.V. Kliniko-antropometricheskaya kharakteristika i vegetativnaya regulyatsiya u lits yunosheskogo vozrasta bol'nykh skoliozom // Krasnoyarsk, 2011. 107 p.

5. Polikarpov L.S., Derevyannykh E.V., Karpukhina E.O. i dr. Vliyanie fenazepama na narushenie ritma serdtsa u bol'nykh infarktom miokarda // Yakutskiy meditsinskiy zhurnal. 2010. no. 3–31. pp. 22–24.

6. Polikarpov L.S., Khamnagadaev I.I., Ivanova E.B. i dr. Chastota serdechno-sosudistoy patologii, soderzhanie mikroelementov v razlichnykh sredakh v usloviyakh Severa // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (g. Tomsk). 2005. T. 20, no. 2. pp. 55–57.

7. Polikarpov L.S., Khamnagadaev I.I., Manchuk V.T. i dr. Sotsial'no-epidemiologicheskaya kharakteristika arterialnoy gipertonii v usloviyakh Severa i Sibiri // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2008. T. 52, no. 4. pp. 92–95.

8. Polikarpov L.S., Yaskevich R.A., Khamnagadaev I.I. i dr. Vliyanie komponentov metabolicheskogo sindroma na klinicheskoe techenie ishemicheskoy bolezni serdtsa u muzhchin // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014. no. 5; www.science-education.ru/119–14808.

9. Pulikov A.S., Moskalenko O.L. Dinamika massy i plotnosti tela v zavisimosti ot konstitutsii, polovogo dimorfizma i vozrasta yunoshey v usloviyakh gorodskogo antropotekhnogennogo zagryazneniya // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2014. no. 8–3. pp. 77–80.

10. Pulikov A.S., Moskalenko O.L. Konstitutsionalnye osobennosti kardio-respiratornoy sistemy i adaptatsionnye vozmozhnosti yunoshey // V mire nauchnykh otkrytiy. 2012. no. 5.3(29). pp. 87–111.

УДК 577.1+796/799

К ВОПРОСУ О РОЛИ МЕТАЛЛОТИОНЕИНОВ КАК МАРКЕРОВ ТРЕНИРОВАННОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Елаева Н.Л., Минаева Л.В., Батоцыренова Е.Г., Степанова С.В., Елаева М.Н., Кашуро В.А.

ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России», Санкт-Петербург, e-mail: nataliaelaeva@yandex.ru

Целью работы явилось изучение содержания металлотионеинов и олигопептидов в плазме крови спортсменов после окончания недельного интенсивного микроцикла тренировочного бега. Исследование выполнено с участием 27 мужчин – спортсменов различной квалификации. Показано, что в крови спортсменов квалификации 1 разряда, КМС и МС уровень металлотионеинов достоверно снижен по сравнению с определяемым у спортсменов более низкой квалификации (2 разряд и без разряда). Отмечена положительная корреляция между индивидуальными значениями металлотионеинов и олигопептидов, измеренными в плазме крови спортсменов. Полученные результаты поддерживают представление о возможной роли металлотионеинов как маркеров тренированности к физической нагрузке.

Ключевые слова: металлотионеины, олигопептиды, плазма крови, спортсмены, бег

BY THE ROLE OF METALLOTHIONEIN AS MARKER IN PHYSICAL EXERCISE

Elaeva N.L., Minaeva L.W., Batotsyrenova E.G., Stepanova S.W., Elaeva M.N., Kashuro W.A.

FSBSI «Institute of Toxicology» FMBA of Russia, Saint-Petersburg, e-mail: nataliaelaeva@yandex.ru

The aim was to study the content of metallothionein and oligopeptides in the blood plasma of runners after a week intensive training cycle of the run. The study performed involving 27 men athletes of different qualifications. It is show that metallothionein concentration significantly reduced in the blood athlete's skill rank 1, the candidate for the master of sports and the master of sports compared with the athletes lower qualifications (rank 2 and no discharge). Show a positive correlation between the individual metallotionein values and oligopeptides measured in plasma of athletes. The results support the idea of a possible role of metallothionein as marker in physical exercise.

Keywords: metallothionein, oligopeptides, blood plasma, athletes, run

В последние десятилетия усиливается интерес к так называемым стрессовым белкам, в частности, к металлотионеинам, индукция синтеза которых отмечена в ответ на целый ряд воздействий. Функции металлотионеинов разнообразны, и наши представления об этих функциях расширяются по мере изучения самих металлотионеинов. Первоначально данным белкам отводилась, главным образом, ведущая роль в регуляции гомеостаза таких эссенциальных металлов, как цинк и медь, а также в связывании и детоксикации конкурентных с ними тяжелых металлов, прежде всего кадмия, ртути и свинца. Металлотионеины, благодаря высокому содержанию цистеина в своем аминокислотном составе, могут противодействовать развитию оксидативного стресса и повреждению клеток. В связи с этим в качестве стрессовых белков металлотионеины рассматриваются как «мусорщики свободных радикалов» [1].

С другой стороны, длительная индукция синтеза металлотионеинов вызывает антиапоптотический эффект, приводя к развитию так называемой апоптотической толерантности, что потенциально может явиться основой туморогенеза. Действительно, повышенная экспрессия металлотионеинов отмечается в карциномах в отличие от доброкачественных опухолей [2]. Учитывая появляющиеся данные об ингибировании тяжелыми металлами процесса фолдинга белков, есть предпосылки для приписывания металлотионеинам влияния и на этот процесс через деингибирование [3]. Как известно, влияние на фолдинг белков оказывают белки теплового шока, также являющиеся стрессовыми белками.

В качестве стрессовых белков металлотионеины участвуют в ответной реакции организма на физическую нагрузку. В исследованиях, проведенных на крысах, а также при изучении биохимических параметров в организме людей, выявляются достоверные изменения в уровне экспрессии генов и концентрации металлотионеинов в крови, моче и мышцах при физической нагрузке [4, 5].

Низкая молекулярная масса металлотионеинов и высокая реактивность в ответ на

различные стрессовые факторы дают основания предполагать, что металлотионеины могут являться одним из источников олигопептидных компонентов при развитии эндогенной интоксикации.

Целью настоящей работы явилось изучение содержания металлотионеинов и олигопептидов в плазме крови спортсменов после интенсивного тренировочного бега.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено с участием 27 мужчин-спортсменов (бег на длинную дистанцию) и было проведено непосредственно после завершения недельного интенсивного микроцикла тренировки.

Субъектами первой группы исследуемых являлись 12 бегунов квалификацией 2 разряд или без разряда. Во вторую группу были включены 19 спортсменов квалификацией 1 разряд или кандидат в мастера спорта (КМС). В третьей группе были представлены 6 мастеров спорта (МС).

Металлотионеины плазмы крови определяли иммуноферментным методом. Иммуноферментный анализ осуществляли с помощью набора для количественного определения тотальных металлотионеинов в крови человека производства фирмы Cusabio (Китай), содержащего планшеты с иммобилизированными антителами. Измерения проводили на полуавтоматическом иммуноферментном микропланшетном анализаторе Immunochem 2100 (High Technology, США). Уровень металлотионеинов определяли по калибровочной кривой стандартных образцов, построенной в логарифмических координатах.

Для определения пула олигопептидов (ОП) в крови использовали метод М.Я. Малаховой [6].Суть метода состоит в осаждении крупномолекулярных частиц плазмы крови и эритроцитов 15%-м раствором трихлоруксусной кислоты с последующим определением олигопептидов в кислоторастворимом супернатанте по методу Лоури в модификации М.Я. Малаховой. Статистическую обработку данных производили по методу Стъюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлены результаты определения содержания металлотионеинов в плазме крови спортсменов, отнесенным к трем вышеописанным группам.

Для первой группы спортсменов, имеющих 2 разряд или не имеющих разряда, уровень металлотионеинов в плазме крови составил 7,1 ± 0,5 нг/мл. У второй группы спортсменов с квалификацией 1 разряд или КМС количество металлотионеинов в крови после аналогичных тренировок было достоверно ниже – 5,1 ± 0,69 нг/мл. В третьей группе у мастеров спорта был отмечен уровень металлотионеинов, равный 5,0 ± 0,7 нг/мл, который достоверно не отличен от определенного для второй группы спортсменов. Ранее нами было показано, что в плазме крови людей средний уровень металлотионеинов при использовании этого же иммуноферментного анализа составляет 10,4 ± 1,1 нг/мл [7]. Таким образом, для спортсменов всех групп содержание металлотионеинов в плазме крови ниже лабораторной нормы. В литературе имеются экспериментальные данные о том, что в отличие от нетренированных животных, у которых интенсивный (длительный) бег вызывает повышение уровня металлотионеинов, в группе крыс с хронической нагрузкой бегом наблюдается снижение количества этих белков [8].

Указанные данные могут в определенной мере объяснять снижение содержания металлотионеинов в крови квалифицированных спортсменов, наиболее выраженное во 2 и 3 группах.

Как известно, основной причиной снижения работоспособности спортсменов является метаболическое утомление. Феномен метаболического утомления соответствует клинико-лабораторному синдрому эндогенной интоксикации.

На основании расчета корреляции уровня молекул средней массы и индекса адаптации недавно было показано, что накопление среднемолекулярных пептидов в крови спортсменов свыше 0,79 г/л плазмы является диагностическим критерием высокого риска срыва адаптации к физическим нагрузкам у спортсменов в условиях тренировочного процесса [9].

Количественное содержание металлотионеинов и олигопептидов в плазме крови спортсменов-мужчин разной квалификации*

показатель	1 группа	2 группа	3 группа	P1–2	P2–3	P1–3
МТ (нг/мл)	7,1 ± 0,5 n = 12	5,1 ± 0,6 n = 19	5,0 ± 0,7 n = 6	< 0,05	> 0,05	< 0,05
ОП (г/л)	0,539 ± 0,018 n = 12	0,559 ± 0,028 n = 19	0,590 ± 0,060 n = 6	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание. * 1 группа – без разряда или 2 разряд, 2 группа – 1 разряд и кандидаты в мастера спорта, 3 группа – мастера спорта.

В связи с этим в нашей работе было проведено изучение уровня олигопептидов в крови спортсменов-бегунов. В таблице отражены результаты определения, из которых следует, что различий в количестве олигопептидов в плазме крови спортсменов всех трех групп не выявлено, но их средний уровень несколько превышает нашу лабораторную норму (0,42–0,48 г/л) и соответствует литературным данным о более высоких «нормальных значениях» этого показателя для спортсменов (0,51–0,55 г/л). Однако лишь у одного спортсмена количество олигопептидов плазмы крови превышало указанное критическое значение 0,79 г/л.

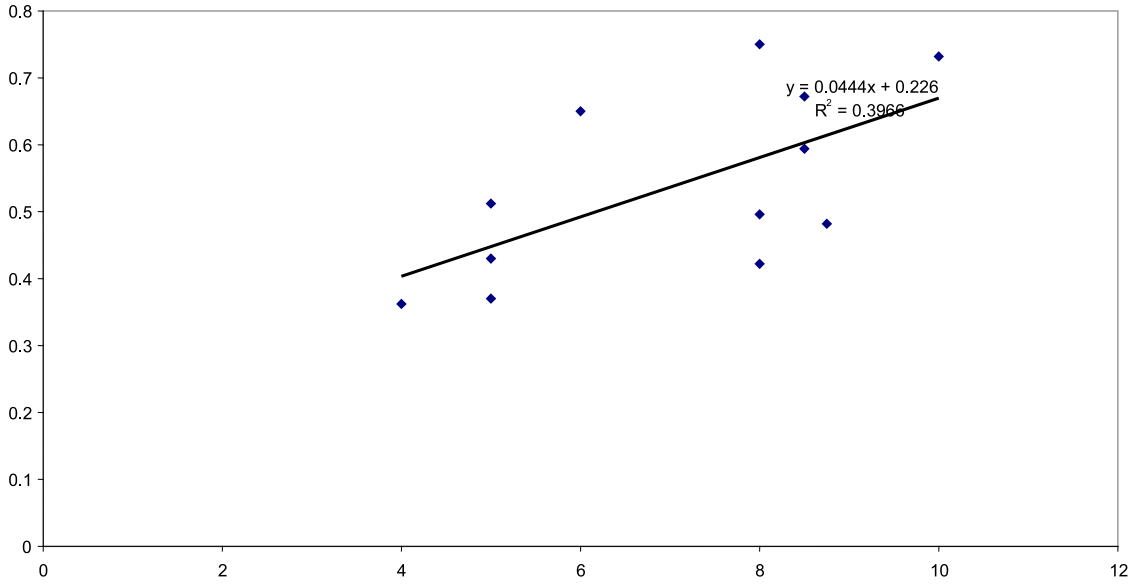


Рис. 1. Корреляция содержания металлотионеинов и олигопептидов в плазме крови спортсменов 2 разряда и не имеющих разряда. По оси абсцисс – концентрация металлотионеинов в плазме крови (нг/мл), по оси ординат – концентрация олигопептидов (г/л). R = 0,63 P < 0,01

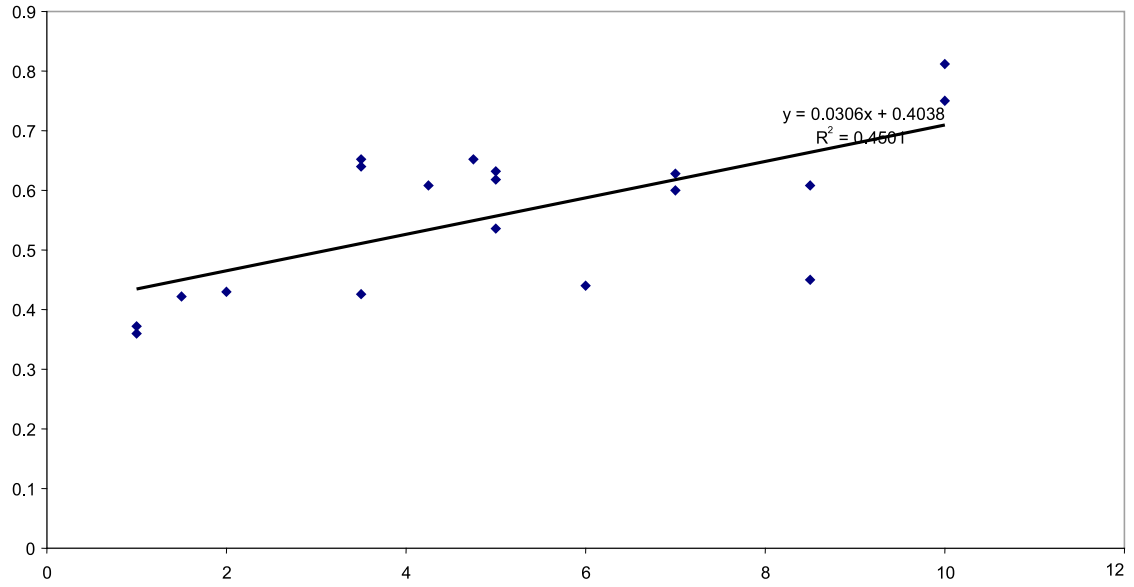


Рис. 2. Корреляция содержания металлотионеинов и олигопептидов в плазме крови спортсменов первого разряда и кандидатов в мастера спорта. По оси абсцисс – концентрация металлотионеинов в плазме крови (нг/мл), по оси ординат – концентрация олигопептидов (г/л). R = 0,67 P < 0,01

Следует отметить, что для представителей всех трех групп спортсменов выявлены значительные индивидуальные колебания количества как олигопептидов, так и металлотионеинов. Очевидно, трудно было бы ожидать, что уровень металлотионеинов будет прямо влиять на содержание олигопептидов в плазме крови, учитывая их количественное соотношение.

Однако известно, что физическая нагрузка большой интенсивности как стрессирующий фактор может приводить и к повышению уровня металлотионеинов и к сдвигу параметров эндогенной интоксикации. В связи с этим возникает вопрос о возможной корреляции между изменениями в содержании металлотионеинов и олигопептидов плазмы крови.

Действительно, проведение сравнительного анализа показало наличие значимой положительной корреляции с $P < 0,01$ между индивидуальными уровнями металлотионеинов и олигопептидов, определенными в плазме крови спортсменов (рис. 1–2). Эти результаты поддерживают гипотезу о том, что металлотионеины, как стрессорные белки, могут вносить определенный вклад в олигопептидный баланс.

Следует подчеркнуть, что полученные в работе данные по определению уровня металлотионеинов и олигопептидов в плазме крови спортсменов свидетельствуют об отсутствии реального риска срыва адаптации в условиях данных тренировочных режимов для всех 3 групп спортсменов. Вместе с тем выявленные различия в количестве металлотионеинов в плазме крови спортсменов находятся в соответствии с полученными в условиях эксперимента на животных данными об изменении уровня этих белков в зависимости от степени тренированности. Дальнейшие исследования могут расширить наши представления о том, в какой степени актуален вопрос о роли металлотионеинов как маркеров тренированности к физической нагрузке [10].

Выводы

1. В плазме крови спортсменов квалификации 1 разряд, КМС и МС уровень металлотионеинов достоверно снижен по сравнению с зарегистрированным у спортсменов более низкой квалификации.

2. Количество олигопептидов в плазме крови спортсменов разных групп не имеет достоверных различий.

3. Отмечена положительная корреляция между индивидуальными значениями металлотионеинов и олигопептидов, определенными в плазме крови спортсменов.

Список литературы

1. Viarengo A., Burlando B., Ceratto N., Pantoli L. Antioxidant role of metallotioneins: a comparative overview. // Cell Mol. Biol. – 2000. – Vol. 46. – P. 407–417.

2. McCluggage W.G.,Strand K., Abdulkadir A. Mammalian metallotionein in toxicology, cancer and cancer chemotherapy. // Int. J. Gynec. Cancer. – 2002. – Vol. 121. – P. 62–65.

3. Sandeep K. Shama, Goloubinoff R., Christen P. Heavy metal ions are potent inhibitors of protein folding. // Biochemical and biophysical research communication. – 2008. – Vol. 372. – P. 341–345.

4. Feder M.S., Hofmann G.E. Heat-shock proteins, molecular chaperones and the stress response. // Ann. Rev. Physiol. – 1999. – Vol. 61. – P. 243–282.

5. Fink A.L. Chaperone-mediated protein folding. // Physiol. Rev. – 1999. – Vol. 79. – P. 425–449.

6. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врачей. СПБ. Издательство МАПО, 1995-2.

7. Елаева Н.Л., Иваненко А.А., Великова В.Д., Кашуро В.А., Малов А.М., Соколян Н.А. Сравнительный анализ концентрации металлотионеинов в плазме крови людей при использовании двух разных методов определения. //Токсикологический вестник. – 2013. – № 4. – С. 12–15.

8. Roshan D., Jolazadeh T., Hosseinzadeh M., Myers J. Effect of acute and chronic exercise on cardiac metallothionein in rat. // Gaz. Med. Ital. Arch. Sci. Med. – 2012. – Vol. 171. – P. 693–701.

9. Стаценко Е.А., Ковкова А.В., Нехай Е.В. Разработка нового маркера тренированности у спортсменов. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – № 3. – С. 42–45.

10. Wochynski Z., Sobiech K.A., Milnerowicz H., Novak P. Can metallothionein be considered a diagnostic marker in physical exercise? // Adv. Clin. Exp. Med. – 2003. – № 5. – P. 641–645.

References

1. Viarengo A., Burlando B., Ceratto N., Pantoli L. Antioxidant role of metallotioneins: a comparative overview. // Cell Mol. Biol. 2000. Vol. 46. pp. 407–417.

2. McCluggage W.G.,Strand K., Abdulkadir A. Mammalian metallotionein in toxicology, cancer and cancer chemotherapy. // Int. J. Gynec. Cancer. 2002. Vol. 121. pp. 62–65.

3. Sandeep K. Shama, Goloubinoff R., Christen P. Heavy metal ions are potent inhibitors of protein folding. // Biochemical and biophysical research communication. 2008. Vol. 372. pp. 341–345.

4. Feder M.S., Hofmann G.E. Heat-shock proteins, molecular chaperones and the stress re-sponse. // Ann. Rev. Physiol. 1999. Vol. 61. pp. 243–282.

5. Fink A.L. Chaperone-mediated protein folding. // Physiol. Rev. 1999. Vol. 79. pp. 425–449.

6. Malahova M.Ja. Metod registracii jendogennoj intoksikacii. Posobie dlja vrachej. SPB. Izdatel'stvo MAPO, 1995-2.

7. Elaeva N.L., Ivanenko A.A., Velikova V.D., Kashuro V.A., Malov A.M., Sokoljan N.A. Sravnitel'nyj analiz koncentracii metallotioneinov v plazme krovi ljudej pri ispol'zovanii dvuh raznyh metodov opredelenija. //Toksikologicheskij vestnik. 2013. no. 4. pp. 12–15.

8. Roshan D., Jolazadeh T., Hosseinzadeh M., Myers J. Effect of acute and chronic exercise on cardiac metallothionein in rat. // Gaz. Med. Ital. Arch. Sci. Med. 2012. Vol. 171. pp. 693–701.

9. Stacenko E.,A. Kovkova A.V., Nehaj E.V. Razrabotka novogo markera trenirovannosti u sportsmenov. // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2012. no. 3. pp. 42–45.

10. Wochynski Z., Sobiech K.A., Milnerowicz H., Novak P. Can metallothionein be considered a diagnostic marker in physical exercise? // Adv. Clin. Exp. Med. 2003. no. 5. pp. 641–645.

УДК619:578.831.3

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВАКЦИННЫХ ШТАММОВ МЕТАПНЕВМОВИРУСА ПТИЦ

Трефилов Б.Б., Никитина Н.В., Бочкарев В.С., Борисова М.С.

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт птицеводства, Санкт-Петербург, e-mail: vnivip@yandex.ru

Вирулентные и аттенуированные штаммы метапневмовируса (МПВ) птиц различаются по ряду генетических признаков, тщательное их изучение приобрело особое значение для отбора природно-ослабленных и вакцинных штаммов, используемых для специфической профилактики болезни. Проведено изучение генетических маркеров производственных вакцинных штаммов 8544 и VC-03 МПВ птиц, связанных с особенностями их внутриклеточной репликации и выявляемых in vitro. Показано, что штаммы вируса индуцировали острую форму вирусной инфекции в первичных культурах клеток с различным латентным периодом в зависимости от вида культуры. Максимальное их накопление обнаружено в клетках Vero с посевной концентрацией 2×10^5 кл/см^3 при инокуляции монослоя через 48–72 ч и времени съема вируса через 72 ч после заражения. Подтверждена возможность использования трахеальной органной культуры для выделения и изучения маркеров МПВ птиц. Установлена способность штаммов 8544 и VC-03 к репликации в клетках Vero при температурах 34 и 40 °C и к индукции интерферона, концентрация которого была в прямой зависимости от множественности штамма-индуцента. Штаммы вируса чувствительны к действию экзогенного интерферона.

Ключевые слова: вакцинные штаммы метапневмовируса птиц, генетические маркеры, культуры клеток, репликация, интерферон

GENETIC MARKERS OF VACCINE STRAINS OF AVIAN METAPNEUMOVIRUS

Trefilov B.B., Nikitina N.V., Bochkarev V.S., Borisova M.S.

Federal StateBudget Scientific Institution «All-RussianResearch Veterinary Institute of Poultry Science», Saint Petersburg, e-mail: vnivip@yandex.ru

Virulent and attenuated strains of avian metapneumovirus (aMPV) distinguished by a number of genetic signs, thorough study acquired a special meaning for selection of natural-attenuated and vaccine strains that used for the specific prophylaxis of disease. It has been conducted the study of genetic markers of the production strains 8544 and VC-03 aMPV, are associated with features of their replication and identified in vitro. It has been showed, that the strains of the virus are induced the acute form of virus infection in the primary cell cultures with different latent period depending on the type of culture. Their maximal accumulation was found in Vero cells with sowing concentration 2×10^5 cells/cm^3 by inoculation of monolayer after 48–72 hours and the time of virus removal after 72 hours after the inoculation. It has been confirmed the possibility of using the tracheal organ culture for the isolation and study of aMPV markers. It has been installed the ability of strains 8544 and VC-03 to the replication in Vero cells by 34 and 40 °C and induction of interferon, which concentration was in direct dependency of strain-inductor multiplicity. Strains of virus are susceptible to the effect of exogenous interferon.

Keywords: vaccine strains of avian metapneumovirus, genetic signs, cell cultures, replication, interferon

Метапневмовирусы, как и другие биологические объекты, обладают свойствами, передаваемыми по наследству. Наряду со свойствами, общими для всех вирусов, имеются признаки, которые могут быть выражены в разной степени у вариантов одного и того же вируса. Эти свойства, играющие основную роль в дифференциации штаммов (вирусов), носят название генетических признаков.

Так как генетические признаки являются отражением особенностей вирусного генома, изменение их может служить показателем эффективности различных экспериментальных воздействий на генетический материал вируса, включая химический и физический мутагенез.

Установлено, что вирулентные и аттенуированные штаммы вируса могут различаться по ряду генетических признаков, тщательное их изучение приобрело особое значение для отбора природно-ослабленных и искусственно полученных вакцинных вариантов.

Усовершенствование имеющихся методов контроля и научно-практическая разработка новых методов контроля вакцинных штаммов метапневмовируса птиц в процессе изготовления и применения вакцин против этой болезни, как и других биопрепаратов, должно складываться из следующих основных направлений:

а) применение современных методов оценки производственных штаммов, характеризующих их иммунобиологические особенности – детальная проверка генетических признаков, их вариабельности в организме и в культурах клеток;

б) применение высокочувствительных и стабильных клеточных культур, не содержащих контаминирующих агентов для контролей производственных штаммов и вакцин;

в) использование иммунных типоспецифических сывороток (не гиперимунных и не гамма-глобулинов) для типирования производственных штаммов и эталонов для контроля иммуногенной и антигенной активности производственных серий вакцин.

Целью настоящей работы явилось изучение генетических маркеров вакцинных штаммов метапневмовируса птиц, связанных с особенностями их внутриклеточной репликации и выявляемых in vitro.

Материалы и методы исследований

При выполнении работы использовали вакцинные штаммы 8544 подтипа А (G.P Wilding et al., 1986) [8] и VC-03 подтипа В (Y.P. Picault et al., 1987) [7] МПВ птиц, культивируемые в клетках Vero.

Эксперименты ставили на первично-трипсинизированных культурах фибробластов СПФ эмбрионов кур (ФЭК), эмбрионов гусей (ФЭГ), трахеальной органной культуре (ТОК) куриных эмбрионов, перевиваемой линии клеток Vero (институт гриппа АМН, Санкт-Петербург).

Культивирование культур клеток проводили с использованием питательных сред Игла МЕМ и/или ДМЕМ и № 199, растворов версена 0,02%, **Хенкса** фирмы «Hyclone, раствора трипсина 0,25% фирмы «US BIO производства ООО «Биолот, Санкт-Петербург, сыворотки крови крупного рогатого скота и плодов коровы.

Приготовление культуры клеток, титрование вируса по цитопатогенному действию, изучение маркеров штаммов проводили по методам, описанным в руководстве по вирусологии [3].

Способность штаммов вируса к репликации в культуре клеток при различных температурах определяли по методу М. Беньеш-Мельник, Дж. Л. Мельник (1961) [1], в основе которого лежит вычисление разности между титрами штаммов вируса при температуре 37 и 34 °С или 37 и 40 °С.

Результаты исследований и их обсуждение

Репликация вакцинных штаммов 8544 и VC-03 МПВ птиц в культуре ФЭК сопровождалась цитопатическим эффектом с первого пассажа, и этот феномен обнаруживался через 48–72 часа после инокуляции клеток. В культуре ФЭУ и ФЭГ штаммы вируса адаптировались со 2–3 пассажа. Штаммы 8544 и VC-03 индуцировали острую форму вирусной инфекции в первичных культурах различным латентным периодом в зависимости от вида культуры клеток.

Характер цитопатогенного действия (ЦПД) выражался в округлении клеток с зернистостью в цитоплазме на ограниченных участках монослоя через 48–72 часа. На 4–5 сутки инкубации зернистость наступала по всему монослою. Полную дегенерацию и гибель ФЭК отмечали на 6–7 сутки и 8–9 сутки ФЭУ и ФЭГ после инфицирования с образованием разной величины синцитиальных формаций.

Данные, приведенные в табл. 1, показали, что в культуре ФЭК вакцинные штаммы 8544 и VC-03 накапливались в 5-ом пассаже в титрах 5,25 ± 0,2 и 5,75 ± 0,1 lg ТЦД$_{50}$/см^3 соответственно. В культурах ФЭУ титры были 2,75 ± 0,3 и 3,1 ± 0,3 lg ТЦД$_{50}$/см^3 и ФЭГ – 3,0 ± 0,2 и 3,7 ± 0,1 lg ТЦД$_{50}$/см^3.

Данные, представленные в табл. 2, показали, что вакцинные штаммы 8544 и VC-03 имели максимальное накопление 6,25 ± 0,1 и 6,75 ± 0,1 lg ТЦД$_{50}$/см^3 соответственно, в клетках Vero с посевной концентрацией 2×10^5 кл/см^3 при инокуляции монослоя через 48–72 ч и времени съема вируса через 72 ч после заражения.

При микроскопическом изучении клеток Vero, инфицированных вакцинными штаммами МПВ птиц, отмечали характерные аналогичные цитопатические изменения в монослое и структуре клеток через различные сроки после инокуляции.

Таблица 1

Инфекционные титры вакцинных штаммов МПВ птиц в первично-трипсинизированных культурах клеток (n = 5)

Наименование культур клеток	Штамм вируса	Титр вируса, lg ТЦД$_{50}$/см^3, M ± m*		
		Число пассажей		
		1	3	5
ФЭК	8544 VC-03	5,2 ± 0,1 5,75 ± 0,2	5,33 ± 0,15* 5,66 ± 0,2	5,25 ± 0,2 5,75 ± 0,1
ФЭУ	8544 VC-03	1,75 ± 0,2 2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,15 3,2 ± 0,2	2,75 ± 0,3 3,1 ± 0,3
ФЭГ	8544 VC-03	1,66 ± 0,2 2,75 ± 0,1	2,1 ± 0,25 2,75 ± 0,1	3,0 ± 0,2 3,7 ± 0,1

Таблица 2

Влияние посевной концентрации клеток Vero, их возраста и времени съема вируса на его величину инфекционного титра в клетках Vero (n = 3)

Время съема вируса,ч	Возраст клеток Vero, ч	Множественность заражения, ТЦД$_{50}$/кл	Концентрация клеток, тыс/см^3	Титр инфекционности вируса, lg ТЦД$_{50}$/см^3, M ± m*	
				8544	VC-03
24	48–72	0,5	200	3,5 ± 0,1*	3,75 ± 0,2
48	48–72	0,5	200	6,1 ± 0,3	6,5 ± 0,2
72	48–72	0,5	200	6,25 ± 0,1	6,75 ± 0,1
96	48–72	0,5	200	6,0 ± 0,3	6,5 ± 0,4

Системой, выбранной для выделения и изучения биологических свойств МПВ птиц, является ТОК [4, 5].

В опытах для получения ТОК использовали 18-суточные СПФ эмбрионы кур. При культивировании вакцинных штаммов 8544 и VC-03 МПВ птиц в ТОК установлено, что штаммы вызывали незначительное снижение активности ресничек слизистой на 3–5 % и 7 % соответственно. Степень репликации штаммов вируса в клетках эпителия определяли методом титрования в клетках Vero.

Таблица 3

Титры инфекционности вакцинных штаммов МПВ в трахеальной органной культуре

Штаммы вируса	Титры вируса, lg ТЦД$_{50}$/см^3, M ± m*		
	Число пассажей		
	1	2	3
8544	5,1 ± 0,2*	5,3 ± 0,33	5,33 ± 0,15
VC-03	5,4 ± 0,3	5,5 ± 0,25	5,55 ± 0,15

Данные, приведенные в табл. 3, показали, что штаммы 8544 и VC-03 вируса накапливались в ТОК в титрах 5,33 ± 0,15 и 5,55 ± 0,15 lg ТЦД$_{50}$/см^3 соответственно.

В процессе изучения культуральных свойств штаммов МПВ птиц была определена чувствительность различных клеточных культур к испытуемым штаммам относительно клеток Vero, которые выражали в индексе чувствительности. По чувствительности клеточные культуры расположились в следующем порядке: ФЭК, ТОК, ФЭГ и ФЭУ.

Результаты исследования по изучению культуральных маркеров вакцинных штаммов 8544 и VC-03 свидетельствуют о том, что способность их к репликации в клеточных культурах различна и подтверждается данными других авторов [2, 6].

Способность вакцинных штаммов МПВ к репликации при температурах 34, 37 и 40 °С изучали в клетках Vero в процессе пяти пассажей (Rct^{TC} – признак).

Полученные данные, представленные в табл. 4, показали, что штаммы вируса вызывали ЦПД в клетках Vero и накапливались при неоптимальных температурах культивирования в высоких титрах: штамм 8544 – 5,5 ± 0,2 lg ТЦД$_{50}$, штамм VC-03 – 6,5 ± 0,25 lg ТЦД$_{50}$ при 34 °С и при 400 °С 5,8 ± 0,15 lg ТЦД$_{50}$, 6,5 ± 0,05 lg ТЦД$_{50}$ соответственно. Они характеризовались как rct^{TC+} штаммы.

Таблица 4

Способность вакцинных штаммов МПВ к репликации при различных температурах и определение rct^{TC} признака

Штамм вируса	Инфекционный титр вируса, lg ТДЦ$_{50}$/см^3 (M ± m)*							
	Температура культивирования							
	Rct$_{34°}$ 5пассаж	Индекс подавления репликации вируса lg ТДЦ$_{50}$37°–lg ТДЦ$_{50}$34°**	Характеристика штамма по rct$_{35°}$	Rct$_{37°}$	Характеристика штамма по rct$_{37°}$	Rct$_{40°}$ 5пассаж	Индекс подавления репликации вируса lg ТДЦ$_{50}$ 37°–lg ТДЦ$_{50}$ 40°**	Характеристика штамма по rct$_{40°}$
8544	5,5 ± 0,2*	0,75 ± 0,01	+	6,25 ± 0,2	+	5,8 ± 0,15	0,45 ± 0,01	+
VC-03	6,5 ± 0,45	0,25 ± 0,05	+	6,75 ± 0,5	+	6,5 ± 0,5	0,25 ± 0,05	+

Примечание. * M ± m, ** разница в титрах вируса при 37 и 34 °С (37 и 40 °С).

Способность вакцинных штаммов МПВ птиц к индукции интерферона изучали в клетках Vero множественностью заражения 0,01; 0,1 и 1,0 ТЦД$_{50}$ на клетку. Данные опытов свидетельствовали, что концентрация интерферона в культуральной жидкости была в прямой зависимости штаммов-индуцентов и времени отбора проб после инокуляции клеток Vero. Наибольшую активность интерферона отмечали через 72–96 часов культивирования.

Штаммы 8544 и VC-03 существенно не отличались по интерфероногенной активности и по чувствительности к гомологичному эндогенному интерферону и характеризовались как If$^+$ и sIf$^+$ штаммы.

Список литературы

1. Беньеш-Мельник М.Б., Дж. Мельник. Маркирующие признаки вируса полиомиелита и их отношение к вирулентности штаммов вируса для обезьян / В сб.: «Полиомиелитная пероральная живая вакцина» – М., 1961. – С. 210–223.

2. Борисова И.А. Разработка технологии изготовления и контроля инактивированной вакцины против Ньюкаслской болезни и метапневмовирусной инфекции птиц: дисс... канд. биол. наук. – Владимир, 2008. – 167 с.

3. Троценко Н.И., Белоусова Р.В., Преображенская Э.А. Практикум по ветеринарной вирусологии. – М.: «Колос», 2000. – 272 с.

4. McDougall J.S. Turkey rhinotracheitis: preliminary investigations / J.S. McDougal, J.K.A. Cook // Vet. Rec. – 1986. – Vol. 118. – P. 206–207.

5. Naylor C. J. Demonstration of a virulent subpopulation in a prototype live attenuated turkey rhinotracheitis vaccine. / C.J. Naylor, & R.C. Jones // Vaccine. – 1994. – Vol. 12. – P. 1225–1230.

6. Patnayak, D.P. Growth of vaccine strains of avian pneumovirus in different cell lines / D.P. Patnayak, A. Tiwari, S.M. Goyal // Avian Pathol. – 2005. – Vol. 34. – P.123–126.

7. Picault J.P. Isolation of a TRT-like virus from chickens with swollen head syndrome / J.P. Picault, Giraud P. Drouin [et al.] // Vet. Rec. – 1987 – Vol. 121. – P. 135.

8. Wilding, G.P. Ciliostatic agent found in rhinotracheitis / G.P. Wilding, C. Baxter-Jones, M. Grant // Vet. Rec. – 1986. – Vol. 118. – P. 735.

References

1. Ben'esh-Mel'nik M.B., Dzh. Mel'nik. Markirujushhie priznaki virusa poliomielita i ih otnoshenie k virulentnosti shtammov virusa dlja obez'jan / V sb.: «Poliomielitnaja peroral'naja zhivaja vakcina» M., 1961. pp. 210–223.

2. Borisova I.A. Razrabotka tehnologii izgotovlenija i kontrolja inaktivirovannoj vakciny protiv N'jukaslskoj bolezni i metapnevmovirusnoj infekcii ptic: diss... kand. biol. nauk. Vladimir, 2008. 167 p.

3. Trocenko N.I., Belousova R.V., Preobrazhenskaja Je.A. Praktikum po veterinarnoj virusologii. M.: «Kolos», 2000. 272 p.

4. McDougall J.S. Turkey rhinotracheitis: preliminary investigations / J.S. McDougal, J.K.A. Cook // Vet. Rec. 1986. Vol. 118. pp. 206–207.

5. Naylor C. J. Demonstration of a virulent subpopulation in a prototype live attenuated turkey rhinotracheitis vaccine. / C.J. Naylor, & R.C. Jones // Vaccine. 1994. Vol. 12. pp. 1225–1230.

6. Patnayak D.P. Growth of vaccine strains of avian pneumovirus in different cell lines / D.P. Patnayak, A. Tiwari S.M. Goyal // Avian Pathol. 2005. Vol. 34. pp. 123–126.

7. Picault J.P. Isolation of a TRT-like virus from chickens with swollen head syndrome / J.P. Picault, Giraud P. Drouin [et al.] // Vet. Rec. 1987. Vol. 121. p. 135.

8. Wilding G.P. Ciliostatic agent found in rhinotracheitis / G.P. Wilding, C. Baxter-Jones, M. Grant // Vet. Rec. 1986. Vol. 118. p. 735.

УДК 636:551.586

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ АККЛИМАТИЗАЦИИ ЖИВОТНЫХ

[1]Карабаев Ж.А., [2]Бекишева С.Н.

[1]Национальный центр научно-технической информации, Алматы, e-mail: zhumart_karabaev@mail.ru;

[2]Казахский научно-исследовательский институт животноводства и кормопроизводства, Алматы, e-mail: bibliotekajik@kz

Проведен анализ изучения клинических показателей крупного рогатого скота. Импортные породы животных герефорд и абердин-ангус в жаркое летнее время года способны сохранять гомеостаз по температуре тела. Работа проведена по зоотехническим методикам с дополнениями авторов статьи, что расширяет методические аспекты изучения акклиматизации животных.

Ключевые слова: акклиматизация, температура тела, температура среды, гомеостаз, породы крупного рогатого скота, дыхательная и сердечная деятельность организма

METHODICAL ASPECTS OF THE STUDY OF ACCLIMATIZATION OF ANIMALS

[1]Karabaev Z.A., [2]Bekisheva S.N.

[1]National Centre for Scientific and Technical Information, Almaty, e-mail: zhumart_karabaev@mail.ru;

[2]Kazakh Research Institute of Livestock and fodder production, Almaty, e-mail: bibliotekajik @ kz

The analysis of the study of clinical indicators of cattle is carried out. Imported breeds of animals нereford and aberdeen angus in the hot summer months are able to maintain homeostasis on body temperature. Work has been done on the animal research techniques with additions of authors of the article, it enables to expand the methodical aspects of the study of acclimatization animals.

Keywords: acclimatization, body temperature, ambient temperature, homeostasis, breed of cattle, respiratory and cardiac activity of the organism

Изучение акклиматизации живых организмов было и остается актуальной задачей. Такой интерес к акклиматизации, с одной стороны, обусловлен сохранением генетически обусловленных биологических и продуктивных признаков организма перемещенного в новую среду обитания. С другой стороны, это насущные потребности получения от акклиматизируемых организмов экономических и производственных показателей, ради чего, собственно, они и завозятся. В Казахстан неоднократно завозились и завозятся породы овец и крупного рогатого скота. В 90-е годы XX столетия были получены положительные результаты акклиматизации австралийских мериносов [3, 4]. В связи с завозом в Казахстан в настоящее время импортных пород крупного рогатого скота возникла необходимость изучения их акклиматизации. С учетом этого обстоятельство нами был разработан проект «Основные продуктивные и воспроизводительные показатели акклиматизации зарубежных пород скота к технологическим аспектам кормления и содержания в новых погодно-климатических условиях Казахстана». Проект был одобрен и в соответствии с Законом Республики Казахстан «О науке» получил грантовое финансирование на 2013–2015 гг. Данная статья подготовлена в рамках реализации грантового проекта 1669/ГФЗ.

Цель исследования. Целью исследования является изучение акклиматизации завезенных импортных животных крупного рогатого скота пород герефорд и абердин-ангус к погодно-климатическим условиям юго-востока Казахстана.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования явились телки герефорд и абердин-ангус, завезенные в 2012 г. в ТОО «Кордай-Какпатас» Кордайского района Жамбылской области из Ирландии, телки абердин-ангус, завезенные в 2013 г. из Австралии в крестьянское хозяйство «Ажар» Жамбылского района Алматинской области, и местные телки алатауской породы.

Для изучения акклиматизации крупного рогатого скота к экологическим условиям использован зоотехнический эксперимент сравнительно-сопоставительного анализа. В соответствии с разработанной ранее методикой [5] проведено изучение клинических показателей телок и коров зарубежных пород скота герефорд и абердин-ангус. Учитывая буйный нрав мясных животных, сложность их привыкания к технологическим операциям в процессе ветеринарных обработок, снятия промеров статей тела и клинических показателей, по возможности сокращались частые осмотры и профилактические мероприятия с животными. Поэтому у крупного рогатого скота, в отличие от овец, снятие клинических показателей производилось не 4, а 3 раза в сутки. Методические аспекты эксперимента заключались в том, что в про-

цессе снятия клинических показателей у животных одновременно фиксировались погодные условия: температура воздуха, относительная влажность, скорость ветра, атмосферное давление. И клинические параметры животных, и параметры погоды определялись в 2 смежных дня 3 раза в сутки, по сезонам года, в 2 смежных года. Летом показатели снимались утром в 6–7 часов, то есть в термонейтральной зоне, днем в 14–15 часов, то есть при температурном напряжении и вечером в 19–20 часов при спаде высокой дневной температуры. Такой подход одновременного снятия клинических и погодных показателей позволил уловить зависимость деятельности сердечной и дыхательной систем организма животных от колебания погодных условий, которые могут быть разными, начиная от солнечного дня и до пасмурного дня с ветром, дождем или же снегом в зимнее время. То же самое можно сказать о двух смежных годах, когда в первый год может быть засуха, а во второй год погода может быть сырой с дождями и грозами. При проведении экспериментов, нами соблюдались нормы и принципы научной этики, так как путь познания истины лежит через высокие требования порядочности и научной добросовестности. Поэтому при написании статьи руководствовались только данными снятыми исполнителями проекта в эксперименте, что и обеспечило достоверность экспериментального материала, исключающего фальсификацию данных или плагиат. Изучая акклиматизацию импортного скота в новом биотопе юга Казахстана с учетом принципов и правил экологической этики, старались не забывать слова Лауреата Нобелевской премии мира, гуманиста Алберта Швейцера о том, что «Животные страдают так же, как и мы. Везде, где животное вынуждено служить человеку, каждый из нас должен помнить о тех мучениях, которым подвергаются эти животные» [7]. Поэтому при проведении исследований акклиматизации импортных животных в новом биотопе соблюдались условия по уровню кормления и технологии содержания принятые в хозяйстве, то есть не нарушался установившийся распорядок проведения зоотехнических и ветеринарных мероприятий, с одной стороны, и рабочей гипотезой эксперимента «как есть» между окружающей средой и организмом животного, с другой стороны. Такой подход позволил уловить суточные колебания температуры тела, а в жаркую погоду вычислить коэффициент теплоустойчивости. Именно температура тела организма чутко реагирует на изменившиеся условия среды. По А.Н. Голикову [2] важнейшими физиологическими проявлениями начинающейся адаптации являются изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Изучение акклиматизации импортных пород скота к погодно-климатическим условиям юго-востока Казахстана, нами начато с изучения клинических показателей. В статье приводятся клинические показатели животных, полученные в летний период.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении клинических показателей животных в жаркий летний период, мы исходили из того, что по ряду литературных источников температура внешней среды в 21–24 °С является границей температурного комфорта, выше которой наступает неблагоприятная для организма температура воздуха. Параметры погоды при снятии клинических показателей показаны в табл. 1. Данные табл. 1 показывают разные погодные условия, наблюдавшиеся в два смежных года в один и тот же самый жаркий месяц июль. Если в 2013 году в момент снятия клинических показателей июль месяц был жарким, безветренным с максимальной температурой воздуха 36,4–36,8 °С и относительной влажностью воздуха 20,4–25,7 %, то в 2014 году июль месяц в 2 смежных дня, 16–17 июля был менее жарким и ветреным, с максимальной температурой воздуха 28,8–30,9 °С, то есть температура среды была меньше на 7,6 °С в первый день 16 июля и на 5,9 °С во второй день 17 июля. Если в первый год исследований погода практически была безветренной, то во второй год, максимальная скорость ветра доходила до 7–8 м/с.

Таблица 1

Параметры погоды в два смежных дня летом 2013–2014 гг.

Дата	Место исследований	Количество измерений	Температура воздуха, °С			Относительная влажность, %		Атмосферное давление, мм	Скорость ветра, м/с	Осадки
			M ± м	C, %	min-max	M ± м	C, %			
24–25.07.2013	ТОО «Кордай–Какпатас»	17	34,2 ± 0,5	5,5	30,7–36,4	25,7 ± 1,6	22,7	707, 6	Временами слабый ветер	нет
		21	34,8 ± 0,8	8,0	16,0–38,4	20,4 ± 0,5	9,7	706,5	Безветренно	нет
16–17.07.2014	к/х «Ажар»	30	22,5 ± 1,2	28,9	10,8–28,8	35,1 ± 2,7	43,4	901	5,0 (4–7)	нет
		30	24,1 ± 1,4	31,4	12,0–30,9	30,5 ± 2,7	49,2	901	6,0 (3–8)	нет

Таблица 2

Клинические показатели животных в летний период

Порода	Хоз-во	Год	Дата	Время суток, ч	Темп-ра воздуха, °С	Количество измерений	Показатели		
							Тем-ра тела, °С	Частота	
								дыхания	пульса
							М ± м	М ± м	М ± м
Алатауская	Кордай-Какпатас	2013	24.07	14–15	36,4	5	39,2 ± 0,8	46,0 ± 1,7	67,2 ± 3,7
				19–20	33,8	5	39,8 ± 0,2	56,0 ± 1,6	71,2 ± 2,9
			за день		15–36,4	10	39,5 ± 0,1	51,0 ± 1,9	69,2 ± 2,4
			25.07	6–7	16,0	5	38,5 ± 0,2	40,8 ± 1,8	71,2 ± 3,9
				15–16	38,4	5	39,5 ± 0,2	59,2 ± 5,1	78,8 ± 4,1
				19–20	33,6	5	39,5 ± 0,2	60,0 ± 3,7	76,8 ± 2,4
			за день		16–38,4	15	39,2 ± 0,2	53,3 ± 5,5	75,6 ± 2,2
			за два дня		15–38,4	25	39,4 ± 0,1	52,4 ± 2,1	73,0 ± 1,8
Герефорд	Кордай-Какпатас	2013	24.07	14–15	36,4	5	39,5 ± 0,8	50,4 ± 3,1	64,8 ± 2,4
				19–20	33,8	5	39,5 ± 0,1	48,0 ± 2,9	72,4 ± 3,1
			за день		15–36,4	10	39,5 ± 0,1	49,2 ± 2,2	68,6 ± 2,2
			25.07	6–7	16,0	5	38,5 ± 0,1	37,0 ± 1,7	59,0 ± 3,5
				14–15	38,4	5	39,7 ± 0,1	62,8 ± 2,4	71,2 ± 1,6
				19–20	33,6	5	39,5 ± 0,1	58,0 ± 1,4	75,2 ± 2,1
			за день		16–38,4	15	39,2 ± 0,2	52,6 ± 0,8	68,5 ± 2,3
			за два дня		15–38,4	25	39,3 ± 0,1	51,2 ± 2,1	68,5 ± 1,7
Абердин-ангус	к/х «Ажар»	2014	16.07	6–7	14	15	38,6 ± 0,1	41,9 ± 1,0	51,6 ± 1,4
				14–15	28,8	15	38,9 ± 0,1	44,0 ± 1,5	56,0 ± 1,5
				18–19	27,4	15	38,5 ± 0,1	41,6 ± 1,3	54,4 ± 1,1
			за день		14–28,8	45	38,7 ± 0,1	42,8 ± 0,8	54,0 ± 0,1
			17.07	6–7	13,7	15	38,0 ± 0,1	35,7 ± 0,8	47,3 ± 1,4
				14–15	30,9	15	38,6 ± 0,1	41,6 ± 0,9	54,4 ± 1,2
				18–19	28,2	15	38,6 ± 0,1	40,5 ± 1,3	54,7 ± 1,3
			за день		13,7–30,9	45	38,4 ± 0,1	38,3 ± 0,1	52,1 ± 0,9
			за два дня		13,7–30,9	90	38,5 ± 0,1	41,1 ± 0,5	53,1 ± 0,7

Изучение клинических показателей показало тесную зависимость состояния животных от конкретных погодных условий. Данные клинических показателей животных в летний период представлены в табл. 2. Из данных табл. 2 видно, что температура тела телок местной алатауской породы, в самое жаркое время дня 24 июля при температуре 36,4 °С, составила 39,2 °С, а к вечеру, хотя температура воздуха понизилась на 2,6 °С, температура тела продолжала возрастать и была равна 39,8 °С. То есть аккумулированное за день в организме тепло продолжает сохранять, что способствует повышению температуры тела. Во второй день, 25 июля, утром в 6 часов утра, при температуре воздуха 16,0 °С, то есть в более комфортной для организма животных среде, температура тела алатауских телок составила 38,5 ± 0,2 °С, количество дыханий в минуту было равно 40,8 ± 1,8 движений в минуту, а частота пульса составила 71,2 ± 3,9 ударов в минуту. Клинические показатели в утреннее, относительно прохладное время суток практически близки к физиологической норме организма. С повышением дневной температуры воздуха закономерно растет и температура тела организма. Во второй день, 25 июля, она составила 39,5 ± 0,2 °С, что выше утреннего показателя на 1 °С (В ≥ 0,99). Частота дыхания увеличилась на 18,4 дв/мин. или на 45,1 % (В ≥ 0,95), а частота пульса – на 7,6 уд/мин., или на 10,6 %. Видно, что при температурном напряжении наибольшему изменению подвержено дыхание. Увеличение дыхания на 45 % надо признать довольно высоким. Клинические показатели телок герефорд показывают, что у них так же, как и у алатауских телок, утренняя температура тела составила 38,5 ± 0,1 °С, однако степень повышения была на 0,2 градуса выше и составила 1,2 °С, абсолютная температура тела в самое жаркое время суток была равна 39,7 °С. Разница достоверна по второму порогу (В ≥ 0,99). Что касается частоты дыха-

ния и частоты пульса, то они также выше, чем у алатауских телок, и соответственно составили 62,8 ± 2,4 °С и 71,2 ± 1,6 °С. Увеличение количества дыхательных движений у герефордских телок составило 25,8 движений, или 69,7 %, и увеличение частоты пульса составило 12,2 ударов, или 20,6 %. У импортных животных породы герефорд дыхание подвержено еще большему влиянию высокой температуры среды и в сравнении с местными алатаускими животными частота дыхания у них была выше на 14,8 дв/мин, или на 30,8 %. Из данных таблицы 2 также видно, что утром 16 июля температура тела животных, породы абердин-ангус при температуре среды в 16 °С составила 38,6 ± 0,1 °С, частота пульса 51,6 ± 1,4 уд/мин и частота дыхания 41,9 ± 1,0 дв/мин. Во второй день, 17 июля, при температуре среды в 15,7 °С эти показатели соответственно составили 38,0 ± 0,1 °С; 47,3 ± 1,4 уд/мин и 35,7 ± 0,8 дв/мин. Такое даже незначительное понижение температуры воздуха, всего лишь на 0,3 °С, уменьшило температуру тела животных утром 17 июля на 0,6 °С, частоту пульса на 4,3 уд/мин и частоту дыхания на 6,2 дв/мин. Видна тесная зависимость клинического состояния импортных коров абердин-ангус от температуры воздуха. О такой же тесной зависимости можно сказать при рассмотрении степени повышения температуры животных с утра и до самого жаркого времени дня, то есть до 14–15 часов дня. Так, в первый день 16 июля максимальная температура среды была равна 28,8 °С, а во второй день – 30,9 °С. То есть, второй день был более жарким, в соответствии с этим степень повышения температуры тела с 6 часов утра и до 15 часов дня составила 0,6 °С (В > 0,999), против 0,3 °С (В > 0,95) в первый день. Вместе с тем следует отметить, и на это указывают клинические показатели состояния животных, коровы породы абердин-ангус в условиях отгонных пастбищ в летнее время не испытывали температурного напряжения. Такая погода, видимо была для импортных животных относительно благоприятной и в сочетании с хорошими обширными пастбищными угодьями создавала комфортные условия для роста и достаточной упитанности. На это также указывают показатели клинического состояния импортных коров абердин-ангус в целом за два дня при достаточно большом количестве измерений (n = 90). Так, в среднем за два дня, температура тела оказалась равной 38,5 ± 0,1 °С, частота пульса составляла 53,1 ± 0,7 ударов в минуту и частота дыхания была равна 41,1 ± 0,5 дв/мин. Такое клиническое состояние животных практически можно признать соответствующим физиологической норме, то есть можно заключить, что коровы породы абердин-ангус не испытывали температурное напряжение.

Изучение акклиматизации животных остается на протяжении длительного времени актуальной задачей сельскохозяйственной науки и практики. Еще Ч. Дарвин [1] отметил актуальность вопроса заключающегося в том, что организм, приспособленный к одним условиям среды и перемещенный в другую, иногда совершенно иную, может успешно существовать. Актуальность завоза высокопродуктивных генотипов, изучение их акклиматизации показаны в современных публикациях [6, 8, 9]. Как отмечалось выше, важнейшими показателями при изучении акклиматизации являются изменения, наблюдаемые в работе сердечной и дыхательной систем организма. Динамика изменения температуры тела животных характеризует работу дыхательной и сердечной деятельности при температурном напряжении и в целом отражает состояние их организма в новом биотопе. Полученные в эксперименте данные клинического состояния импортных пород скота герефорд и абердин-ангус, а также местных алатауских животных позволили зафиксировать даже небольшие колебания температуры тела в зависимости от колебания температуры внешней среды. Это говорит о том, что температура тела животных является чутким индикатором напряжения организма, его состояния и стабильности. Так, утренняя температура тела у алатауских телок утром составила 38,5 ± 0,2 °С, частота дыхания 40,8 ± 1,8 дв/мин, частота пульса 71,2 ± 3,9 уд/мин. У животных породы герефорд и абердин-ангус эти показатели в утреннее время соответственно составили: 38,5 ± 0,1 °С, 37,0 ± 1,7 дв/мин, 59,0 ± 2,4 уд/мин и 38,6 ± 0,1 °С, 41,9 ± 1,0 дв/мин, 51,6 ± 1,4 уд/мин. Видно, что в утреннее время в термонейтральной зоне клинические показатели животных, независимо от породной принадлежности, практически одинаковы. При температурном же напряжении, то есть в самое жаркое время дня и года, степень повышения температуры тела алатауских телок составила 1,0 °С, тогда как у телок герефорд степень повышения температуры тела была на 0,2° выше и составила 1,2 °С. Соответ-

ственно степени повышения температуры тела были и индексы теплоустойчивости: у алатауских животных 76,7 ± 0,80 и у герефордов – 74,9 ± 1,11. Чтобы смягчить влияние высоких температур в 2014 году, абердин-ангусы с ранней весны до октября месяца содержались на отгонных участках хозяйства и в жаркие часы содержались в низинных местах. Это смягчило температурное напряжение у животных в самое жаркое время лета. Степень повышения температуры тела (с утра и до 15–16 часов дня) у коров абердин-ангус, составила в первый день всего лишь 0,3 °С. Во второй день температура среды повысилась до 30,9 °С, что сразу же сказалось на степени повышения температуры тела, которая составила 0,6 °С. В самое жаркое время суток, в 15–16 часов дня, у местных алатауских телок дыхание участилось на 18,4 дв/мин, или на 45,1 %. У телок герефорд эти показатели соответственно составили 25,8 уд/мин, или 69,7 %.

Выводы

Установлена тесная зависимость состояния организма импортных коров в новом биотопе от температуры внешней среды. Вместе с тем импортные животные породы герефорд и абердин-ангус проявили достаточную пластичность, сохраняя температурный гомеостаз организма.

Наибольшему влиянию высокой температуры среды оказалась подверженной дыхательная система, как у местных, так и импортных коров. У алатауских животных при температуре среды в 38,4 °С частота дыхания увеличилась на 45,0 %, у животных породы герефорд увеличение частоты дыхания составило 69,7 %. Такое учащение дыхания надо признать высоким.

Одновременное параллельное снятие клинических показателей и основных параметров погоды позволяет уловить даже самые небольшие сдвиги температуры тела акклиматизируемых животных в зависимости от изменения температуры среды. Для чего важным аспектом изучения акклиматизации является снятие клинических показателей животных, три раза в сутки, в два смежных дня, по сезонам года и в два смежных года. Такой подход снятия клинических показателей составляет суть методических аспектов изучения акклиматизации импортных животных.

Список литературы

1. Дарвин Ч. Прямое и определенное действие внешних условий существования. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1951. – С. 656–673.

2. Голиков А.Н. Успехи физиологии в изучении и адаптации сельскохозяйственных животных // Изучение физиологических изменений в организме сельскохозяйственных животных / Сб. науч. тр. МВА, т. 112. – М., 1980. – С. 3–11.

3. Карабаев Ж.А. Опыт акклиматизации и адаптации овец в Казахстане // Аграрная наука. – М.: 2003. – № 2. – С. 26.

4. Карабаев Ж. А. Научные основы акклиматизации овец // Вестн. с.-х. науки Казахстана. – 2005. – № 5.– С. 41–45.

5. Карабаев Ж.А., Айткожанова Б.А. Методика изучения клинико-физиологических показателей при акклиматизации и адаптации овец / Под общ. ред. К.У. Медеубекова. Алматы: Білім, 1996. – 29 с.

6. Мусабаев Б.И., Пажес Д. Пришло время породы обрак // Мясное скотоводство. – 2011. – № 4. – С. 41.

7. Тысяча врачей мира против экспериментов на животных / Алберт Швейцер. -http://pandia.org.

8. Шуайбов Т.М., Бахарчиев Ш.З., Алиев И.А. Адаптационные способности гибридов крупного рогатого скота в условиях жаркого климата Дагестана // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 2. – С. 40–46.

9. Cooke R.F., Bohnert D.W., Cappellozza B.I., Mueller C.J. and Delcurto T. Effects of temperament and acclimation to handling on reproductive of Bos Taurus beef females // J. Anim. Sci. – 2012.90:3547–3555.

References

1. Darvin Ch. Pryamoe i opredelennoe deystvie vneshnikh usloviy sushchestvovaniya. M.-L.: Izd-vo AN SSSR, 1951. pp. 656–673.

2. Golikov A.N. Uspekhi fiziologii v izuchenii i adaptatsii selskokhozyaystvennykh zhivotnykh // Izuchenie fiziologicheskikh izmeneniy v organizme selskokhozyaystvennykh zhivotnykh/Sb. nauch. tr. MVA, t. 112. M., 1980. pp. 3–11.

3. Karabaev Zh. A. Opyt akklimatizatsii i adaptatsii ovets v Kazakhstane // Agrarnaya nauka. M.: 2003. no. 2. p. 26.

4. Karabaev Z.A. Nauchnye osnovy akklimatizatsii ovets // Vestn. s.-kh. nauki Kazakhstana. 2005. no. 5. pp. 41–45.

5. Karabaev Z.A., Aytkozhanova B.A. Metodika izucheniya kliniko-fiziologicheskikh pokazateley pri akklimatizatsii i adaptatsii ovets / Pod obshch. red. K.U. Medeubekova. Almaty: Bilim, 1996. 29 p.

6. Musabaev B.I., Pazhes D. Prishlo vremya porody obrak // Myasnoe skotovodstvo. 2011. no. 4. p. 41.

7. Tysyacha vrachey mira protiv eksperimentov na zhivotnykh/Albert Shveytser. http://pandia.org.

8. Shuaybov T.M., Bakharchiev S.Z., Aliev I.A. Adaptatsionnye sposobnosti gibridov krupnogo rogatogo skota v usloviyakh zharkogo klimata Dagestana // Fundamentalnye issledovaniya. 2009. -no. 2. p. 40–46.

9. Cooke R.F., Bohnert D.W., Cappellozza B.I., Mueller C.J. and Delcurto T. Effects of temperament and acclimation to handling on reproductive of Bos Taurus beef females // J. Anim. Sci. 2012.90:3547–3555.

УДК 581.41

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ И СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ СТРУКТУР В ЭВОЛЮЦИИ НЕКОТОРЫХ ГРУПП ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ

Нотов А.А.

ФГБОУ ВПО «Тверской государственный университет», Тверь, e-mail: anotov@mail.ru

Дифференциация и специализация являются основными модусами структурной эволюции высших растений. Эти модусы проявились на морфологическом и анатомическом уровнях. Проанализирована встречаемость структур, обладающих признаками дифференциации и специализации, в основных группах покрытосеменных и мохообразных. Класс двудольные отличается от однодольных более широким распространением таких структур на морфологическом и анатомическом уровнях. В пределах классов мохообразных распределение дифференцированных и специализированных структур не однозначно. Выявляется некоторая корреляция их встречаемости с типом расположения гаметангиев.

Ключевые слова: дифференциация, специализация, структурная эволюция, высшие растения, покрытосеменные, двудольные, однодольные, мохообразные, архетип таксона, эволюционная морфология

DIFFERENTIATION AND SPECIALIZATION OF STRUCTURES IN THE EVOLUTION OF SOME GROUPS OF EMBRYOPHYTES

Notov A.A.

Tver State University, Tver, e-mail: anotov@mail.ru

Differentiation and specialization are the main modes of the structural evolution of embryophytes. These modes appeared on morphological and anatomical levels. Analyzed the distribution of structures with signs of differentiation and specialization in the main groups of angiosperms and bryophytes. The class of Dicots differs from monocots wider dissemination of such structures on morphological and anatomical levels. Within classes of bryophytes distribution of specialized and differentiated structures is less definitely. Revealed some correlation between their occurrence and type location of archegonia.

Keywords: differentiation, specialization, structural evolution, higher plants, angiosperms, dicots, monocots, bryophyte, evolutionary morphology, archetype of taxon

Дифференциация и специализация были основными модусами структурной эволюции в разных группах высших растений. Они реализовались на морфологическом и анатомическом уровнях. При значительном структурном разнообразии всех крупных таксонов высших растений относительная роль этих преобразований оказалась различной. При модульном типе организации, характерном для всех высших растений, особое эволюционное значение имели признаки, сопряженные с изменением морфогенетических программ и общей программы онтоморфогенеза [7, 8, 11]. В биологической систематике специфика любого таксона по сравнению с другими систематическими группами выясняется посредством конструирования его архетипа [4, 6]. При выявлении архетипов таксонов модульных организмов актуален поиск общих особенностей алгоритмов развития, которые проявляются на разных уровнях структурной иерархии. Именно они формируют основу архетипа таксона модульных организмов [7]. С этой точки зрения интересен специальный анализ характера встречаемости структур, обладающих разной степенью дифференциации и специализации, на морфологическом и анатомическом уровнях в крупных таксонах высших растений. В качестве таких значительных по объему и уровню разнообразия групп особенно интересны однодольные и двудольные цветковые растения (классы Magnoliopsida, Liliopsida) и два наиболее крупных по числу видов отдела мохообразных – Bryophyta и Marchantiophyta [7, 9].

Материалы и методы исследования

Для выявления основных закономерностей встречаемости структур с более высоким уровнем дифференциации и специализации изучено их распространение в классах Magnoliopsida, Liliopsida и отделах Bryophyta и Marchantiophyta. У мохообразных специально проанализированы группы, выделяемые в зависимости от характера расположения архегониев. Среди них верхоплодные и бокоплодные мхи (класс Bryopsida, группы Acrocarpae и Pleurocarpae), акрогинные и анакрогинные юнгерманниевые печеночники (класс Jungermanniopsida, группы Acrogynae и Anacrogynae) (таблица).

Оценена встречаемость структур с разной степенью дифференциации и специализации. Выяснен характер распространения структур с предельно сложным строением и максимальным уровнем дифференциации. В совокупности эти характеристики позволяют оценить полноту реализации модусов дифференциации и специализации в структурной эволюции рассмотренных групп.

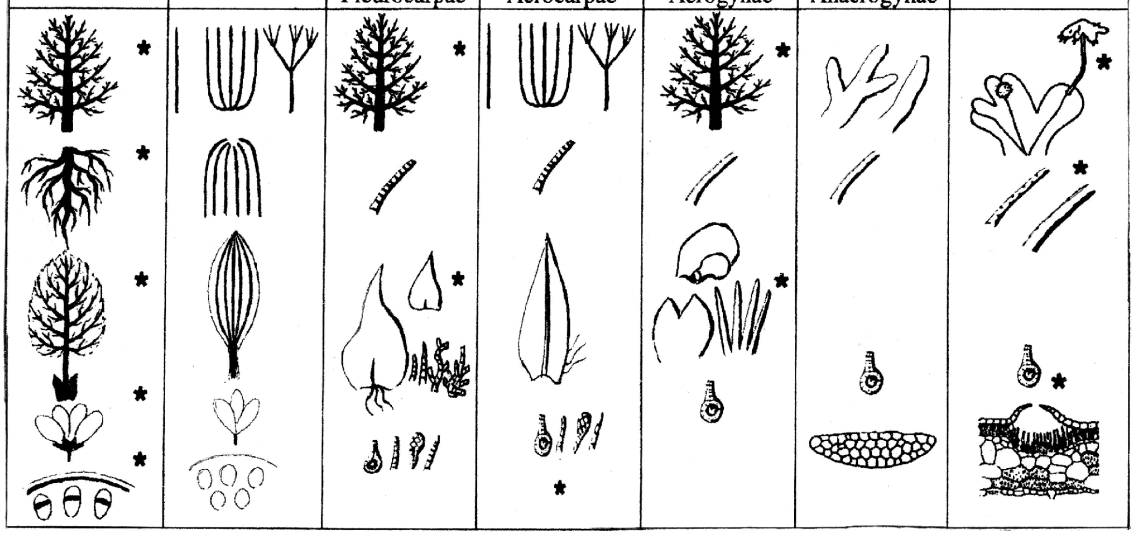
Результаты исследования и их обсуждение

В классах цветковых растений разная относительная роль модусов дифференциации и специализации проявилась достаточно четко на разных структурных уровнях. Различные варианты специализации и дифференциации выявляются у двудольных растений (класс Magnoliopsida) в архитектуре тела, в строении основных органов и структур, в анатомии осевых органов.

У двудольных четко выражена иерархическая дифференциация корней в корневых системах, жилок в васкулярной системе листьев, часто встречаются листья с прилистниками и цветки с двойным околоцветником (таблица). Представлены вторичные меристемы – камбий и феллоген. Древесные двудольные растения характеризуются значительным разнообразием архитектурных моделей со сложной иерархической дифференциацией осей в кроне. Она характерна, например, для моделей Rauh, Attims, Stone, Aubrevill, Scarrone [10]. Именно у двудольных отмечены соцветия с флоральными единицами высокого уровня псевдоциклической агрегации. Например, у некоторых зонтичных, бобовых, сложноцветных описаны соцветия, соответствующие третьему и четвертому уровням псевдоциклического ряда [2, 3].

Характер распространения структур с разной степенью дифференциации и специализации в некоторых группах высших растений

MAGNOLIOPHYTA		BRYOPHYTA		MARCHANTIOPHYTA		
Magnoliopsida	**Liliopsida**	**Bryopsida**		**Jungermanniopsida**		**Marchantiopsida**
		Pleurocarpae	Acrocarpae	Acrogynae	Anacrogynae	



Примечание. * – дифференциация, специализация и иерархия структурных единиц, которая противопоставляется их равноценности и эквивалентности.

Морфогенетические программы однодольных цветковых растений не предполагают сложную иерархическую дифференциацию структуры и элементов разного уровня. Равноценными и эквивалентными являются корни в корневых системах, жилки в васкулярной системе листьев, как правило, не выражены прилистники, редко встречаются цветки с двойным околоцветником (таблица). Можно отметить также относительно меньшую степень анатомической дифференциации осевых органов, отсутствие специализированных латеральных вторичных меристем. У древесных однодольных широко распространены одноосные архитектурные модели (Holttum) и модели с эквивалентными осями (Tomlinson, Chamberlain, реже Leeuwenberg, Schoute) [10]. Модели с гетерогенными скелетными осями встречаются крайне редко (например, у представителей семейства Pandanaceae). При этом число соподчиненных порядков осей незначительно. У однолетних однодольных преобладает изомодульная кон-

струкция, которая также не связана с дифференциацией осей [5].

В крупных таксонах мохообразных структуры с более высокой степенью специализации и дифференциации распространения не так однозначно, как в рассмотренных выше классах цветковых растений. У мхов (отдел Bryophyta) различные варианты дифференциации и специализации структур реализованы более полно, чем у печеночников (отдел Marchantiophyta). Тело всех представителей отдела Bryophyta имеет побеговое строение, характерны многоклеточные ризоиды (таблица) [9]. Только у мхов представлены проводящие ткани с гидроидами и лептоидами, а также механические ткани из стереид. В некоторых группах отмечены варианты строения гаметофита с проводящими тканями в стебле и листьях, образующими единую проводящую систему. Коробочка спорогона мхов нередко имеет достаточно сложное анатомическое строение. В эпидерме могут быть представлены устьичные аппараты. Как правило, в коробочке развивается колонка. Для зеленых мхов (класс Bryopsida) характерно также наличие сложно устроенного перистома. Протонемы у них в большинстве случаев хорошо развиты. Наиболее широкое распространение получили нитчатые протонемы [9].

У печеночников (отдел Marchantiophyta) есть формы с талломным и побеговым строением. В некоторых группах встречаются только талломные формы. Отсутствуют представители с проводящими и механическими тканями. Ризоиды всегда одноклеточные. Спорогоны имеют более простое строение. Ткани в стенках коробочки не дифференцированы, колонка отсутствует [9]. В пределах коробочки нет структур, обеспечивающих порционное распространение спор.

В небольшом по сравнению с мхами и печеночниками отделе Anthocerotophyta анатомическое и морфологическое строение гаметофита достаточно простое. Встречаются только талломные формы. Ткани дифференцированы слабо, нет специализированной ассимиляционной ткани, ризоиды одноклеточные. Однако стенка коробочки спорогона дифференцирована на ткани, в эпидерме встречаются устьичные аппараты, есть колонка. Таким образом, структуры с признаками дифференциации и специализации имеют различное значение в формировании архетипов этих отделов. В пределах классов, представляющих эти отделы, также можно выделить группы с разным характером распространения структур более простого и сложного строения с различным относительным уровнем дифференциации и специализации (таблица).

В двух наиболее крупных по объему таксонах мохообразных (классы Bryopsida Jungermanniopsida) традиционно выделяют группы, характеризующиеся разными типами расположения архегониев. Архегонии, а позднее и спорогон, могут располагаться на верхушке главной, а также равноценной ей оси (класс Bryopsida, группа Acrocarpae) или на верхушке специализированных веточек второго, третьего и более высоких порядков ветвления (класс Bryopsida, группа Pleurocarpae). Отмеченные типы расположения сопряжены с дифференциацией осей в системе побегов. У юнгерманниевых печеночников топография архегониев и их морфогенез в одном случае не препятствуют дальнейшему росту оси (класс Jungermanniopsida группа Anacrogynae), а в другом случае делают этот рост невозможным (класс Jungermanniopsida, группа Acrogynae). Эти особенности также сопряжены с разным уровнем дифференциации осей тела (таблица). В этой связи анализ встречаемости структур с признаками дифференциации и специализации в отмеченных группах представляет специальный интерес.

Для бокоплодных мхов (Bryopsida, группа Pleurocarpae) характерна четкая дифференциация побегов по длительности роста и выполняемым функциям (таблица). Листья на осях разных порядков также могут отличаться размерами и строением. Нередко формируются сложноразветвленные системы осей. Архитектурные модели бокоплодных мхов могут быть сходны с некоторыми моделями древесных растений [8, 11]. Перихециальные листья бокоплодных мхов нередко специализированы в большей степени, чем у верхоплодных. Дифференциация и специализация побегов бокоплодных мхов, как правило, сопряжена с формированием специфических латеральных структур (парафиллии, псевдопарафиллии), способностью образования ризоидов в основании и на дорзальной стороне листа (таблица) [1]. Однако отмеченные выше морфологические особенности у многих бокоплодных мхов сочетаются с относительно невысоким уровнем анатомической дифференциации.

Для верхоплодных мхов (Bryopsida, группа Acrocarpae) характерно отсутствие дифференциации побегов и листьев. Од-

нако в этой группе сформировалось более значительное структурное разнообразие на анатомическом уровне. Представлены различные варианты дифференциации клеток осевых элементов и листьев. Почти у всех бокоплодных мхов клетки листа проземхимные, жилка обычно развита слабо.

У верхоплодных мхов клетки листа, как правило, изодиаметрические, жилка развита хорошо [1]. Только у верхоплодных мхов встречаются варианты строения стебля и листьев с четко дифференцированными проводящими тканями. У представителей семейства Polytrichaceae в пределах листа имеются ассимиляционные пластины, формирующие ассимиляционную ткань, массивное основание с гидроидами, лептоидами и стереидами и структура, похожая на влагалище. Листья с ассимиляционными пластинами встречаются у представителей семейства Pottiaceae. Достаточно сложное морфологическое строение имеют также листья в семействе Fissidentaceae.

Некоторые аналогичные тенденции можно отметить у печеночников из класса Jungermanniopsida. «Акрогинность» также сопряжена с функциональной дифференциацией осей. Акрогинные юнгерманниевые печеночники имеют более высокий уровень морфологической дифференциации тела в целом. Для них характерно побеговое строение, четко выраженная дифференциация осей, которая сочетается со значительным разнообразием типов ветвления, листьев и защитных структур, образующихся вокруг группы гаметангиев и формирующегося спорогона (таблица) [9]. В результате различных структурных преобразований осевой части побега могут формироваться перигинии, марсупии, целокаулы. Специализация перихециальных листьев привела к появлению периантиев различного строения. В пределах листа нередко выражена специализация одной из лопастей. Она преобразовывалась в различные кармановидные или кувшинчатоподобные структуры (таблица). Встречаются листья с перистыми сегментами.

«Анакрогинность» предполагает, как правило, отсутствие функциональной дифференциации осей и сопряжена с более низким уровнем морфологической специализации. Тело имеет талломное строение. Защитные структуры менее разнообразны.

Разный уровень специализации и дифференциации структур гаметофита характерен для анакрогинных юнгерманниевых печеночников и представителей класса Marchantiopsida. Маршанциевые имеют талломное строение. У них дифференцированы подставки, которые могут иметь различную морфологическую природу. В ряде случаев подставки являются метаморфизированной лопастью таллома и имеют сложное анатомическое строение. Слоевище маршанциевых дифференцировано на основную, ассимиляционную и покровную ткани (таблица) [9]. Ассимиляционная ткань может быть сложно структурирована. В этом случае она представляет совокупность ассимиляционных камер, которые ограничены эпидермой, основной тканью и стенками, состоящими из клеток, лишенных хлоропластов. Иногда ассимиляционная ткань имеет ячеистое строение. Ризоиды у Marchantiopsida двух типов – простые и язычковые. Для маршанциевых характерно разнообразие защитных структур. Элатеры могут группироваться в пределах элатофора. По сравнению с маршанциевыми таллом анакрогинных юнгерманниевых печеночников имеет более простое морфологическое и анатомическое строение. Отсутствуют подставки, не дифференцирована ассимиляционная ткань. Образуются только простые ризоиды (таблица). Только у некоторых представителей анакрогинных Jungermanniopsida выражена дифференциация осей таллома (например, у видов рода Aneura Dumort).

Заключение

Дифференциация и специализация были основными модусами структурной эволюции высших растений. Эти модусы реализовывались на морфологическом и анатомическом уровнях. В крупных таксонах выявляются некоторые общие тенденции преобразования частных морфогенетических программ и всей программы онтоморфогенеза. Роль модусов дифференциации и специализации в структурной эволюции разных групп высших растений различна.

Двудольные покрытосеменные растения (Magnoliopsida) отличаются от однодольных (Liliopsida) по полноте реализации модусов дифференциации и специализации на уровне архитектуры тела, отдельных структур, анатомии осевых органов. В отделах мохообразных распространение структур с признаками более высокой специализации и дифференциации не однозначно. По ряду признаков отдел Bryophyta характеризуется более высоким относительным уровнем специализации, чем отдел Marchantiophyta. Однако у верхоплодных мхов при более простой архитектуре нередко наблюдает-

ся более сложное анатомическое строение. У маршанциевых таллом морфологически и анатомически дифференцирован в большей степени, чем у анакрогинных юнгерманниевых печеночников. В пределах классов мохообразных выявляется некоторая корреляция встречаемости дифференцированных и специализированных структур с типом расположения архегониев.

Анализ характера реализации модусов структурной дифференциации и специализации дает возможность конструировать архетипы систематических групп, оценивать эволюционную специфику таксонов. При выявлении архетипов таксонов высших растений, объединяющих представителей с модульным типом организации, актуален поиск общих особенностей алгоритмов развития, которые проявляются на разных уровнях структурной иерархии.

Список литературы

1. Игнатов М.С., Игнатова Е.А. Флора мхов средней части европейской России.– Т. 1: Sphagnaceae – Hedwigiaceae.– М.: КМК, 2003.– 608 с.

2. Кузнецова Т.В. О явлении псевдоциклического сходства у высших растений // Журн. общ. биологии. – 1986.– Т. 47, № 2.– С. 218–233.

3. Кузнецова Т.В. Морфология соцветий: современное состояние // Итоги науки и техники. Сер. Ботаника. – М.: ВИНИТИ, 1991. – Т. 12.– С. 51–174.

4. Любарский Г.Ю. Архетип, стиль и ранг в биологической систематике. – М: КМК Ltd., 1996.– 436 с.

5. Марков М.В. Популяционная биология розеточных и полурозеточных малолетних растений. – Казань: Изд-во Казанского гос. ун-та, 1990. – 187 с.

6. Мейен С.В. Основные аспекты типологии организмов // Журн. общ. биологии. – 1978.– Т. 39, № 4. – С. 495–508.

7. Нотов А.А. Модели морфогенеза и архетипы систематических групп растений // Материалы конф. по морфологии и систематике растений, посвящ. 300–летию со дня рождения К. Линнея (Москва, 16–19 мая 2007 г.). – М.: КМК, 2007. – С. 187–189.

8. Нотов А.А. Модульная организация как модельный объект в биологических исследованиях // Вестн. ТвГУ. Сер. Биология и экология. – 2008. – Вып. 9, № 25 (85). – С. 162–176.

9. Потемкин А.Д. Marchantiophyta, Bryophyta, Anthocerotophyta – особые пути гаметофитного направления эволюции высших растений // Ботан. журн. – 2007. – Т. 92, № 11. – С. 1625–1652.

10. Halle F Oldeman R.A.A., Tomlinson P.B. Tropical trees and forest: An architectural analysis.– Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1978. – 442 p.

11. Notov A.A. Modular organization – a model for biological research // Wulfenia. – 2011. – Vol. 18. – P. 113–131.

References

1. Ignatov M.S., Ignatova E.A. Flora mkhov sredney chasti evropeyskoy Rossii. T. 1: Sphagnaceae Hedwigiaceae. M.: KMK, 2003. 608 p.

2. Kuznetsova T.V. O yavlenii psevdotsiklicheskogo skhodstva u vysshikh rasteniy // Zhurn. obshch. biologii. 1986. T. 47, no. 2. pp. 218–233.

3. Kuznetsova T.V. Morfologiya sotsvetiy: sovremennoe sostoyanie // Itogi nauki i tekhniki. Ser. Botanika. M.: VINITI, 1991. T. 12. pp. 51–174.

4. Lyubarskiy G.Y. Arkhetip, stil i rang v biologicheskoy sistematike. M.: KMK Ltd., 1996. 436 p.

5. Markov M.V. Populyatsionnaya biologiya rozetochnykh i polurozetochnykh maloletnikh rasteniy. Kazan: Izd-vo Kazanskogo gos. un-ta, 1990. 187 p.

6. Meyen S.V. Osnovnye aspekty tipologii organizmov // Zhurn. obshch. biologii. 1978. T. 39, no. 4. pp. 495–508.

7. Notov A.A. Modeli morfogeneza i arkhetipy sistematicheskikh grupp rasteniy // Materialy konf. po morfologii i sistematike rasteniy, posvyashch. 300–letiyu so dnya rozhdeniya K. Linneya (Moskva, 16–19 maya 2007 g.). M.: KMK, 2007. pp. 187–189.

8. Notov A.A. Modulnaya organizatsiya kak modelnyy obekt v biologicheskikh issledovaniyakh // Vestn. TvGU. Ser. Biologiya i ekologiya. 2008. Vyp. 9, no. 25 (85) .pp. 162–176.

9. Potemkin A.D. Marchantiophyta, Bryophyta, Anthocerotophyta osobye puti gametofitnogo napravleniya evolyutsii vysshikh rasteniy // Botan. zhurn. 2007. T. 92, no. 11. pp. 1625–1652.

10. Halle F Oldeman R.A.A., Tomlinson R.V. Tropical trees and forest: An architectural analysis. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1978. 442 p.

11. Notov A.A. Modular organization a model for biological research // Wulfenia. 2011. Vol. 18. pp. 113–131.

УДК 577.115:612.111.1

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС НА ИНТОКСИКАЦИЮ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ ПРИ ВАГОТОМИИ

[1]Цибулевский А.Ю., [1]Дубовая Т.К., [2]Соколинский Б.З.

[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, e-mail: rsmu@rsmu.ru;

[2]ЗАО МЕКОС (медицинские компьютерные системы), Москва, e-mail: info@mecos.ru

Исследовали изменения морфологических параметров эритроцитов в условиях острой интоксикации четыреххлористым углеродом у исходно интактных и ваготомированных крыс различного возраста. Установлено, что введение токсиканта сопровождается изменениями фактора формы эритроцитов, их поляризации, интегральной оптической плотности, содержания клеток с аномальным распределением оптической плотности, анизохромии, содержания деформированных эритроцитов. Степень выраженности и направленность изменений данных параметров в исследованных группах животных отличаются определенной спецификой, предположительно связанной с различиями фона (возраст, наличие очага денервации), на котором развивается ответная реакция эритрона на токсический агент.

Ключевые слова: эритроциты, интоксикация, четыреххлористый углерод, ваготомия, возраст

A COMPARATIVE INVESTIGATION OF THE RESPONSE OF BLOOD ERYTHROCYTES OF YOUNG AND OLD VAGOTOMIZED RATS TO TETRACHLOROMETHANE INTOXICATION

[1]Tsibulevskiy A.Y., [1]Dubovaya T.K., [2]Sokolinskiy B.Z.

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: rsmu@rsmu.ru;

[2]MECOS (medical computer systems), Moscow, e-mail: info@mecos.ru

Changes in morphological parameters of the erythrocytes of originally intact and vagotomized rats of various age under the influence of acute tetrachloromethane intoxication have been studied. It has been shown that injections of tetrachloromethane was accompanied by changes in the shape of the erythrocytes, their polarization and their integral optical density, as well as in the content of cells with abnormal distribution of optical density, anisochromia and appearance of deformed erythrocytes. The degree of manifestation and character of changes of the above parameters in the investigated groups of animals exhibited certain specificity which can be explained by differences in the background conditions, such as age and presence of denervation foci, under which the response of the erythrone to the toxic agent occurs.

Keywords: erythrocytes, intoxication, tetrachloromethane, vagotomy, age

Несмотря на многолетнюю историю исследования токсических состояний, вызванных попаданием в организм хлорированных углеводородов, некоторые аспекты, важные для понимания механизмов развития этих форм химической патологии, остаются малоизученными. Так, недостаточно исследованы закономерности морфофункциональных перестроек эритроцитов (Эр) при отравлении данными ксенобиотиками в отдаленный период онтогенеза. Учитывая мировую тенденцию к старению населения [12], разработка данного аспекта представляется весьма актуальной. Кроме того, определенный интерес представляет изучение особенностей реактивности системы крови (в частности, эритроидного ростка миелопоэза) в условиях денервационного синдрома. Это важно не только для углубления наших представлений о нейродистрофическом процессе как системном явлении, но и в связи с достаточно широким использованием перерезки нервных проводников при хирургических операциях [11]. Учитывая вышеизложенное, в настоящей работе мы поставили перед собой задачу изучить состояние Эр молодых и старых крыс в условиях острой интоксикации четыреххлористым углеродом (ЧХУ) на фоне ваготомии. Выбор данной экспериментальной модели был продиктован следующими обстоятельствами. Общепризнано, что развитие и исход большинства форм химической патологии существенным образом зависит от кислородного статуса организма, который во многом определяется морфофункциональным состоянием Эр, их способностью эффективно связывать кислород и транспортировать его к органам и тканям [2]. Особое значение в этих условиях имеет кислородное снабжение органов детоксикации (печени, почек, кишечника, кожи), поскольку нейтрализация многих ксенобиотиков осуществляется посредством окислительных процессов [4]. Кроме того, следует учитывать вклад Эр в связывание ядов

и продуктов их биотрансформации и доставку данных субстратов к органам детоксикации и выделения [8]. Выбор ЧХУ в качестве токсиканта связан с его достаточно широким распространением в окружающей среде (применяется в различных областях народного хозяйства и ветеринарии) [14]. Кроме того, ЧХУ используется в экспериментальной практике для моделирования острого и хронического гепатита, различных форм токсических состояний и др. [10]. На ваготомии мы остановили свой выбор в связи с тем, что органосохраняющие операции, используемые для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, часто сопряжены с пересечением блуждающих нервов или их ветвей [19].

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на 26 молодых (2 мес, масса 200–250 г) и 22 старых (20 мес, масса 450–500 г) белых крысах-самцах. Исследовали 8 серий животных: интактные (5 молодых и 6 старых); крысы, подвергнутые двусторонней поддиафрагмальной стволовой ваготомии (через 14 сут после операции – срок, когда морфофункциональные изменения в органах с нарушенной иннервацией выражены в наибольшей степени; 7 молодых и 5 старых); интактные крысы, получавшие ЧХУ (подкожно в дозе 3,2 г/кг в виде 50%-го масляного раствора; 6 молодых и 5 старых), ваготомированные животные, подвергнутые аналогичной затравке (8 молодых и 6 старых). Животных выводили из эксперимента через 24 час после затравки. Все животные перед выводом из опыта голодали на протяжении 16–18 час.

На неокрашенных мазках крови, фиксированных в парах формальдегида, с помощью компьютерной морфоденситометрии (на комплексе автоматизированной микроскопии МЕКОС-Ц2) определяли следующие морфологические характеристики Эр: диаметр, площадь, интегральную (показатель, отражающий количество гемоглобина в Эр) и удельную (показатель, отражающий концентрацию гемоглобина в Эр) оптическую плотность, поляризацию, фактор формы Эр, процентное содержание деформированных Эр и Эр с аномальным распределением оптической плотности.

Результаты представлены в виде средней арифметической величины и стандартной ошибки средней. Достоверность различий между экспериментальными и контрольными данными оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistika 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ морфологических характеристик Эр молодых и старых интактных крыс выявил тенденцию к уменьшению у последних интегральной и удельной оптической плотности, значения анизоцитоза и анизохромии и увеличение значения поляризации Эр.

Интоксикация ЧХУ у исходно интактных молодых крыс сопровождается увеличением значения фактора формы Эр, содержания деформированных Эр и Эр с аномальным распределением оптической плотности и тенденцией к нарастанию значения их поляризации.

В условиях интоксикации ЧХУ у исходно интактных старых крыс отмечается увеличение значения анизохромии, а также более резко выраженное (по сравнению с молодыми животными) нарастание содержания деформированных Эр и Эр с аномальным распределением оптической плотности. Кроме того, выявлена тенденция к увеличению интегральной оптической плотности Эр.

Показано, что ваготомия у молодых крыс сопровождается увеличением площади Эр и тенденцией к нарастанию значений поляризации, анизохромии и содержания деформированных Эр и Эр с аномальным распределением оптической плотности.

Перерезка блуждающих нервов у старых крыс приводит к повышению фактора формы Эр и содержания деформированных Эр, а также сопровождается тенденцией к увеличению площади Эр, значений поляризации и интегральной оптической плотности.

Острая интоксикация ЧХУ у молодых ваготомированных крыс сопровождается увеличением содержания Эр с аномальным распределением оптической плотности, а также уменьшением значения анизохромии. Кроме того, выявлена тенденция к повышению содержания деформированных Эр и уменьшению значения анизоцитоза. Необходимо отметить, что у животных данной группы наряду с деструктивно-дистрофическими Эр обнаружены признаки компенсаторно-приспособительных перестроек, в частности увеличение интегральной оптической плотности Эр, отражающей, как указывалось выше, количество гемоглобина в них.

В условиях отравления ЧХУ у старых ваготомированных крыс выявлено уменьшение значения фактора формы Эр и более резко выраженное (по сравнению с молодыми животными) повышение содержания Эр с аномальным распределением оптической плотности. Наряду с этими изменениями наблюдалась отчетливая тенденция к снижению значения поляризации Эр и увеличению содержания деформированных Эр.

Подводя итог полученным результатам, можно констатировать, что процесс старе-

ния у крыс сопровождается уменьшением интегральной и удельной оптической плотности Эр и значения анизохромии, а также тенденцией к увеличению их среднего диаметра и площади. Эти данные согласуются с клинико-гериатрическими наблюдениями [9], что, по-видимому, отражает общую закономерность возрастных изменений красной крови у млекопитающих. Предполагают, что возрастные отклонения в системе крови связаны с инволюционными изменениями красного костного мозга, в развитии которых существенную роль играют такие факторы, как нарушение метаболизма железа, витаминов С и B_{12}, фолиевой кислоты, снижение уровня синтеза трансферрина в печени, активация ингибиторов эритропоэза и др. [7]. Наряду с этим высказывается мнение о возрастзависимом сдвиге баланса активности антиоксидантой и прооксидантной систем организма в пользу последней [24]. Вместе с тем известно, что биомембраны, точнее, их основные структурообразующие компоненты – фосфолипиды, отличаются выраженной предрасположенностью к реакциям окисления, инициируемым свободными радикалами, так как содержат остатки ненасыщенных жирных кислот. Нефизиологическое усиление данного процесса имеет следствием дестабилизацию мембранных структур и нарушение их функций [17]. Считается, что это явление в отдаленный период онтогенеза приобретает генерализованный характер и в той или иной мере охватывает все органы и системы организма, в том числе систему крови. В пользу данного положения свидетельствуют результаты исследования [13], в котором показано, что введение старым крысам природного антиоксиданта альфатокоферола приближает морфофизиологические показатели Эр (количество, объем, содержание и концентрация гемоглобина, геометрические параметры, процент патологических форм и др.) к уровню, характерному для молодых животных.

Выявленные в условиях ваготомии изменения морфологии Эр предположительно обусловлены следующими факторами. Так, патологическая импульсация с центральных концов перерезанных блуждающих нервов, вызывая раздражение соответствующих ядер гипоталамуса, может нарушать функционирование находящихся в той же области промежуточного мозга нервных центров, регулирующих гемопоэз. Правомочность данного предположения косвенно подтверждается результатами исследований, в которых производилось локальное раздражение различных ядерных структур гипоталамуса, что вызывало закономерные перестройки состояния красной крови [6]. Кроме того, следует учитывать, что в органах, находящихся в очаге денервации, существенно увеличивается количество тучных клеток [4], которые, как известно, активно продуцируют цитокины (интерлейкин-1, гамма-интерферон, фактор некроза опухолей), принимающие непосредственное участие в регуляции эритропоэза [21]. Попадая в общий кровоток и достигая красного костного мозга, данные гуморальные агенты могут оказывать определенное влияние на процесс кроветворения. Наряду с этим определенный вклад в развитие исследуемого патологического состояния может вносить «желудочный» фактор. Показано, что ваготомия сопровождается существенными структурно-функциональными изменениями париетальных клеток желудочных желез [23], которые продуцируют компоненты соляной кислоты и вырабатывают внутренний фактор Касла (соляная кислота необходима для эффективного усвоения железа, фактор Касла – витамина B_{12}) [1]. Кроме того, ваготомия, как правило, сопровождается развитием гастростаза (длительный застой плотных пищевых масс в желудке) [15] в том числе и у крыс [16]. Вместе с тем, установлено, что раздражение механорецепторов желудка приводит к существенным количественным и качественным изменениям показателей красной крови [18].

В основе морфологических перестроек Эр, выявленных у животных, подвергнутых интоксикации ЧХУ, предположительно могут лежать следующие причины. Прежде всего, это непосредственное повреждение форменных элементов крови ЧХУ, характеризующихся высокой липофильностью. Наряду с этим (и возможно, в большей степени) деструктивный эффект оказывают образующиеся в печени продукты биотрансформации ЧХУ – трихлорметильный свободный радикал, хлороформ, гексахлорэтан, карбонилхлорид и другие вещества, некоторые из которых обладают высокой реакционной способностью и могут вызывать целый ряд вторичных негативных эффектов. Так, установлено, что трихлорметильный радикал инициирует перекисное окисление липидов [25]. При этом следует учитывать, что Эр обладают повышенной чувствительностью к окислительному стрессу, так как их плазмалемма богата ненасыщенными жирными кислотами [17]. Активации свободно-

радикального окисления липидов в Эр также способствует высокая локальная концентрация кислорода, наличие ионов Fe^{2+} (играющих, как известно, ключевую роль в инициировании данного процесса), а также тот факт, что при окислении гемоглобина образуется супероксиданион-радикал [22]. Кроме того, необходимо иметь в виду, что ЧХУ и его метаболиты в той или иной степени оказывают повреждающее действие на все органы и системы, в результате чего в кровоток поступает большое количество различных продуктов деструкции тканей [20]. Существенно, что в данных условиях отмечаются выраженные изменения липидного состава плазматической мембраны Эр, в частности увеличение содержания холестерина и снижение количества общих фосфолипидов. При этом спектр последних претерпевает значительную перестройку: удельная доля одних фосфолипидов нарастает (лизофосфатидилхолина и др.), других – снижается (фосфатидилэталонамина и др.). Кроме того, нарушается закономерная топография их определенных фракций в бислое мембраны – количество фосфолипидов с большей насыщенностью жирных кислот (фосфатидилхолина и сфингомиелина) во внешнем монослое повышается [5]. Эти факты, по мнению авторов, свидетельствуют об уменьшении жидкостных свойств и увеличении микровязкости липидного бислоя мембраны, ухудшении ее деформируемости и, как следствие, изменении геометрических и функциональных характеристик Эр.

Заключение

Острая интоксикация ЧХУ у крыс приводит к закономерным изменениям морфологических характеристик Эр – фактора формы, поляризации, интегральной оптической плотности, содержания Эр с аномальным распределением оптической плотности, анизохромии, содержания деформированных Эр. Степень выраженности и направленность отклонений данных параметров в группах исходно интактных и ваготомированных животных различного возраста отличаются определенной спецификой, по всей видимости, связанной с различиями фона, на котором развивается ответная реакция эритрона на токсикант (возрастные изменения организма, наличие очага денервации).

Список литературы

1. Алиев Б.М., Аруин Л.И., Габуния Р.И. Желудок // БМЭ. Т.8. – М.: Советская энциклопедия, 1978. – С. 92–141.

2. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – М.: Медицина, 1986. – 411 с.

3. Граник В.Г. Метаболизм экзогенных соединений. – М.: Вузовская книга, 2006. – 528 с.

4. Елецкий Ю.К., Цибулевский А.Ю., Сиротин А.И. Сравнительное исследование тонкой кишки при нарушении симпатической и парасимпатической иннервации // Морфология. – 1994. – № 7–12. – С. 100–116.

5. Есауленко Е.Е., Бачко С.С., Ладутько А.А., Быков М.И. Сравнительная биохимическая характеристика липидного спектра мембран эритроцитов при различных видах токсического поражения печени // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 54–56.

6. Канн Е.Л. Исследования структурно-функциональной организации процессов управления адаптивным поведением эритроцитарной части системы крови // Проблемы интерорецепции, регуляции физиологических функций и поведения. – Л.: Наука, 1976. – С. 71–91.

7. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 976 с.

8. Куценко С.А. Основы токсикологии. – С-Пб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2002. – 395 с.

9. Лапин А.Ю. Лабораторная диагностика в гериатрии // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6. – С. 14–26.

10. Новочадов В.В., Полякова Л.В., Горячев А.Н. Гормональный статус крыс с хронической эндогенной интоксикацией // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 5.– С. 96–97.

11. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. Руководство для врачей. – МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.

12. Сапожникова Т.И. Демографическое старение: прогнозы, причины, последствия // Научный журнал Кубанской государственной академии управления. – 2007. – № 1. – С. 1–14.

13. Теплый Д.Д. Особенности морфофизиологических показателей эритроцитов белых крыс на этапах онтогенеза в норме и при оксидативном стрессе // Автореф. дис. канд. биол. наук. Астрахань: Астраханский государственный университет. – 2011. – 21с.

14. Трегер Ю.А. Стойкие органические загрязнители: проблемы и пути их решения // Вестник МИТХТ. – 2011. – № 5. – С.87–97.

15. Хоромский Л.Н., Бенедикт В.В., Лейко И.К. и др. Коррекция функционального гастростаза после хирургического лечения язвенной болезни // Клиническая хирургия. – 1990. – № 8. – С.40–42.

16. Цибулевский А.Ю., Дубовая Т.К., Эттингер А.П. Нейрогенные дистрофии тонкой кишки. – М.: РГМУ, 2005. – 215 с.

17. Шишкина Л.Н., Шевченко О.Г. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность // Успехи современной биологии. – 2010. – № 6. – С.587–602.

18. Черниговский В.Н., Шехтер С.Ю., Ярошевский А.Я. Регуляция эритропоэза. – Л.: Наука, 1967. – 101 с.

19. Albeldawi M., Qadeer M., Vargo J. Managing acute upper gastrointestinal bleeding, preventing recurrences // Cleveland clinic journal of medicine. – 2010. – V. 77. – P. 131–142.

20. Aranda M., Albendea A., Lostale F. et al. In vivo hepatic oxidative stress because of carbon tetrachloride toxicity: protection by melatonin and pinoline // J Pineal Res. – 2010. – V. 49, № 1. – P.78–85.

21. Bunn H. New agents that stimulate erythropoiesis // Blood. – 2007. – № 109. – P. 868–873.

22. Cimen M. Free radical metabolism in human erythrocytes // Clin. Chim. Acta. – 2008. – V. 390, № 1–2. – P. 1–11.

23. Helander H., Poorkhalkali N. Parietal cell density during gastric ulcer healing in the rat // Scand. J. Gastroenterol.– 2004. – V. 39, № 1. – P. 20–26.

24. Mehmetçik G., Ozdemirler G., Kanbagli O et al. Toker G., Uysal M. Age-related changes in plasma lipid peroxidation and antioxidant system in humans and rats // Arch. Gerontol. Geriatr. – 1997. – V. 25, № 3. – P. 305–310.

25. Yukiomi Nakade, Masashi Yoneda, Kimihide Nakamura et al. Involvement of endogenous corticotrophin-releasing factor in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats // Am. J. Physiol. – 2002. – № 282. – P. 1782–1788.

References

1. Aliev B.M., Aruin L.I., Gabuniya R.I. Zheludok // BME. T.8. M.: Sovetskaya entsiklopediya, 1978. pp. 92–141.

2. Golikov S.N., Sanotskiy I.V., Tiunov L.A. Obshchie mekhanizmy toksicheskogo deystviya. M.: Meditsina, 1986. 411 p.

3. Granik V.G. Metabolizm ekzogennykh soedineniy. M.: Vuzovskaya kniga, 2006. 528 p.

4. Eletskiy Y.K., Tsibulevskiy A.Yu., Sirotin A.I. Sravnitelnoe issledovanie tonkoy kishki pri narushenii simpaticheskoy i parasimpaticheskoy innervatsii // Morfologiya. 1994. no. 7–12. pp. 100–116.

5. Esaulenko E.E., Bachko S.S., Ladutko A.A., Bykov M.I. Sravnitelnaya biokhimicheskaya kharakteristika lipidnogo spektra membran eritrotsitov pri razlichnykh vidakh toksicheskogo porazheniya pecheni // Fundamentalnye issledovaniya. 2011. no. 7. pp. 54–56.

6. Kann E.L. Issledovaniya strukturno-funktsionalnoy organizatsii protsessov upravleniya adaptivnym povedeniem eritrotsitarnoy chasti sistemy krovi // Problemy interoretseptsii, regulyatsii fiziologicheskikh funktsiy i povedeniya. L.: Nauka, 1976. pp.71–91.

7. Kishkun A.A. Biologicheskiy vozrast i starenie: vozmozhnosti opredeleniya i puti kor-rektsii. M.: GEOTAR-Media, 2008. 976 p.

8. Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii. S-Pb.: Voenno-meditsinskaya akademiya im. S.M. Kirova, 2002. 395 p.

9. Lapin A.Y. Laboratornaya diagnostika v geriatrii // Laboratornaya meditsina. 2003. no. 6. pp. 14–26.

10. Novochadov V.V., Polyakova L.V., Goryachev A.N. Gormonalnyy status krys s khronicheskoy endogennoy intoksikatsiey // Fundamentalnye issledovaniya. 2006. no. 5. pp. 96–97.

11. Popelyanskiy Y.Y. Bolezni perifericheskoy nervnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachey. MEDpress-inform, 2009. 464 p.

12. Sapozhnikova T.I. Demograficheskoe starenie: prognozy, prichiny, posledstviya // Nauchnyy zhurnal Kubanskoy gosudarstvennoy akademii upravleniya. 2007. no. 1. pp. 1–14.

13. Teplyy D.D. Osobennosti morfofiziologicheskikh pokazateley eritrotsitov belykh krys na etapakh ontogeneza v norme i pri oksidativnom stresse // Avtoref. dis. kand. biol. nauk. Astrakhan: Astrakhanskiy gosudarstvennyy universitet. 2011. 21 p.

14. Treger Yu.A. Stoykie organicheskie zagryazniteli: problemy i puti ikh resheniya // Vest-nik MITKhT. 2011. no. 5. pp.87–97.

15. Khoromskiy L.N., Benedikt V.V., Leyko I.K. i dr. Korrektsiya funktsional'nogo gastro-staza posle khirurgicheskogo lecheniya yazvennoy bolezni // Klinicheskaya khirurgiya. 1990. no. 8. pp.40–42.

16. Tsibulevskiy A.Y., Dubovaya T.K., Ettinger A.P. Neyrogennye distrofii tonkoy kish-ki. M.: RGMU, 2005. 215 p.

17. Shishkina L.N., Shevchenko O.G. Lipidy eritrotsitov krovi i ikh funktsional'naya aktivnost' // Uspekhi sovremennoy biologii. 2010. no. 6. pp. 587–602.

18. Chernigovskiy V.N., Shekhter S.Y., Yaroshevskiy A.Y. Regulyatsiya eritropoeza. L.: Nauka, 1967. 101 p.

19. Albeldawi M., Qadeer M., Vargo J. Managing acute upper gastrointestinal bleeding, preventing recurrences // Cleveland clinic journal of medicine. 2010. V. 77. pp.131–142.

20. Aranda M., Albendea A., Lostale F. et al. In vivo hepatic oxidative stress because of carbon tetrachloride toxicity: protection by melatonin and pinoline // J Pineal Res. 2010. V. 49. no. 1. pp.78–85.

21. Bunn H. New agents that stimulate erythropoiesis // Blood. 2007. no. 109. pp.868–873.

22. Cimen M. Free radical metabolism in human erythrocytes // Clin. Chim. Acta. 2008. V. 390. no. 1–2. pp. 1–11.

23. Helander H., Poorkhalkali N. Parietal cell density during gastric ulcer healing in the rat // Scand. J. Gastroenterol. 2004. V. 39. no. 1. pp. 20–26.

24. Mehmetçik G., Ozdemirler G., Kanbagli O et al. Toker G., Uysal M. Age-related changes in plasma lipid peroxidation and antioxidant system in humans and rats // Arch. Gerontol. Geriatr. 1997. V. 25. no. 3: pp. 305–310.

25. Yukiomi Nakade, Masashi Yoneda, Kimihide Nakamura et al. Involvement of endogenous corticotrophin-releasing factor in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats // Am. J. Physiol. 2002. no. 282. pp. 1782–1788.

УДК 001.89:336.5

БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАУЧНЫХ ПРОЕКТОВ ПО БИОЛОГИЧЕСКОМУ ДЕЙСТВИЮ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ПОДДЕРЖАННЫХ РОССИЙСКИМ ФОНДОМ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗА 20 ЛЕТ

Чиженкова Р.А.

Институт биофизики клетки РАН, Пущино, e-mail: chizhenkova@mail.ru

Рассмотрена финансовая поддержка научных проектов по области знания «Биология и медицинская наука», имеющих отношение к исследованию биологического действия физических факторов, Российским Фондом Фундаментальных Исследований за 20-летний период его деятельности. Подробно проанализированы количественные характеристики поддержанных инициативных проектов этого направления. Выделены проекты, имеющие отношение к различным физическим факторам, включающим ионизирующую и неионизирующую радиацию, а также температуру. Рассмотрена динамика чисел грантов указанного направления и динамика их процентных чисел в общем массиве проектов по области знания «Биология и медицинская наука». Наибольшее число поддержанных проектов по биологическому действию физических факторов имело место в первую половину анализируемого периода.

Ключевые слова: библиометрия, организация науки, государственные капиталовложения

BIBLIOMETRICAL ANALYSIS OF SCIENTIFIC PROJECTS ON BIOLOGICAL ACTIVITY OF PHYSICAL FACTORS, SUPPORTED BY RUSSIAN FUND OF FUNDAMENTAL RESEARCHES DURING 20 YEARS

Chizhenkova R.A.

Institute of Cell Biophysics RAS, Pushchino, e-mail: chizhenkova@mail.ru

Financial support of scientific projects on field of knowledge «Biology and medical science», related to biological activity of physical factors, by Russian Fund of Fundamental Researches was considered during 20 years of its activity. Quantitative characteristics of supported initiative projects of this trend were analyzed in details. Projects on investigations, carried out on different physical factors: ionized, non-ionized and temperature, selected. Dynamics of numbers of grants of indicated trend and dynamics of them percentage numbers in total sum of projects on field of knowledge «Biological and medical science» was described. The greatest number of supported projects on biological activity of physical factors took place in first half of analyzed period.

Keywords: bibliometry, organization of science, state investments

Интерес к биологическому действию электромагнитных полей существует у человечества не одно столетие и даже тысячелетие. Исторические аспекты электромагнитной биологии освещены в ряде монографий [1, 3].

В XX веке существенную лепту в развитие данной области знания внесли российские (советские) исследователи (в том числе и автор настоящей работы [2, 7–9]), что в немалой степени связано с именем академика М.Н. Ливанова, одного из выдающихся основоположников отечественной электрофизиологической школы. Именно в лаборатории М.Н. Ливанова были проведены фундаментальные исследования действия ионизирующей и неионизирующей радиации на нервную систему.

В настоящее время в связи с особенностями технического прогресса отмечается повышение интереса исследователей к биологическому действию физических факторов, что приводит к резкому возрастанию числа публикаций, имеющих отношение к данной проблеме [3]. Российский Фонд Фундаментальных Исследований (РФФИ), созданный в 1992 г. для финансовой поддержки работы научных коллективов и отдельных ученых, разумеется, не мог не уделить внимание проводимым исследованиям по биологическому влиянию физических факторов.

В предыдущих библиометрических работах нами уже были рассмотрены материалы относительно видов конкурсов, проводимых РФФИ, и областей знания, по которым осуществлялась поддержка научных проектов [4–6]. При этом наиболее тщательно была проанализирована ситуация с поддержкой проектов по области знания «Биология и медицинская наука», поскольку исследования именно в этой области знания могут представлять лидирующий аспект научных изысканий XXI века [3, 10].

Целью настоящих исследований является подробный библиометрический анализ проектов, поддержанных РФФИ по области знания «Биология и медицинская наука», которые связаны с действием физических факторов.

Материалы и методы исследования

Представленные здесь сведения основываются на материалах, опубликованных в Информационных бюллетенях (ИБ) РФФИ, выходящих раз в год и освещающих итоги прошедшего конкурса, которые позволяют рассмотреть количественные особенности его результатов по разным областям знания. Поскольку в ИБ указанное научное направление специально не выделено, нам пришлось просмотреть все массивы представленных данных по области знания «Биология и медицинская наука» за 20 лет деятельности РФФИ, чтобы выявить соответствующие поддержанные проекты. При этом определялись проекты, имеющие отношение к различным физическим факторам, включающим ионизирующую и неионизирующую радиацию, а также температуру.

Для статистического анализа использовали сравнение двух выборочных долей вариант, а также применяли корреляционный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

За 20-летний период число поддержанных РФФИ инициативных проектов по области знания «Биология и медицинская наука» достигало существенной величины – 12093. Но из них только 169 проектов имели отношение к исследованию биологического действия физических факторов, что составляло 1,40%. Сведения по издательским проектам в ИБ представлены с 1995 г. В целом с 1995 по 2012 гг. было поддержано 739 издательских проектов по области знания «Биология и медицинская наука». При этом число проектов, связанных с биологическим действием физических факторов, имело еще меньшую величину, всего 6 проектов, т.е. 0,81% от общего числа. В связи с этим целесообразно было рассмотрение количественных характеристик данных работ в разделе инициативных проектов.

Сложная динамика чисел выделенных грантов инициативным проектам по исследованию биологического действия физических факторов в течение 20-летнего периода отражена на рис. 1.

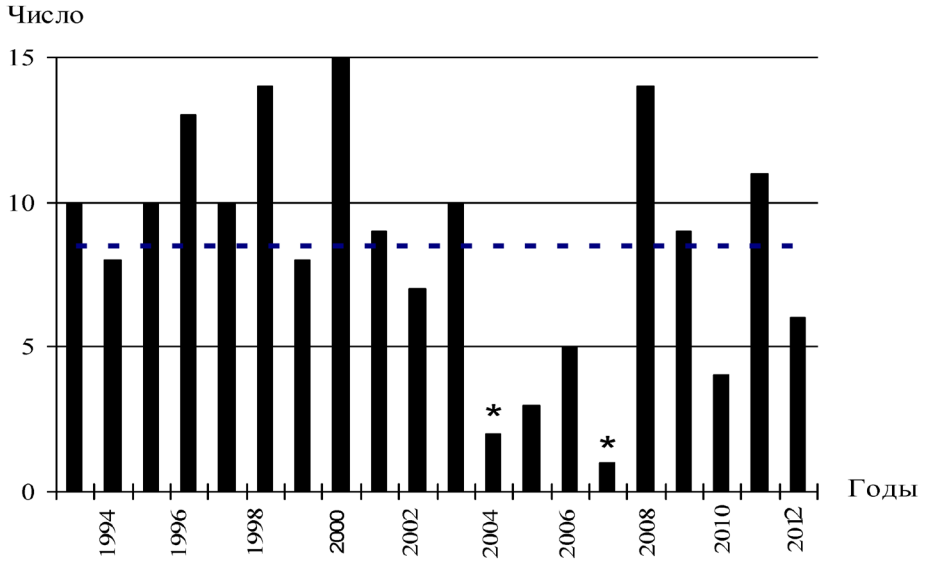


Рис. 1. Динамика чисел поддержанных инициативных проектов по биологическому действию физических факторов. Горизонтальная пунктирная черта соответствует среднему значению 8,45. Звездочками отмечены достоверные отличия величин от среднего ($p < 0,05$)

Выделенных грантов инициативным проектам по исследованию биологического действия физических факторов на год приходилось от 1 до 15, в среднем 8,45. Как видно из рисунка, весьма благоприятными годами для поддержки соответствующих работ были 1996, 1998, 2000 и 2008 годы. Несмотря на значительные колебания годовых значений чисел грантов, следует отметить, что наибольшие их величины преимущественно приходились на первое десятилетие.

Рассматриваемые инициативные проекты, имеющие отношение к исследованию биологического действия физических факторов, представляли некоторую часть общего массива проектов по области знания «Биология и медицинская наука». Поэтому было необходимо обратить внимание на динамику доли проектов по указанной области знания, связанных с биологическим действием физических фактов. Данные сведения приведены на рис. 2.

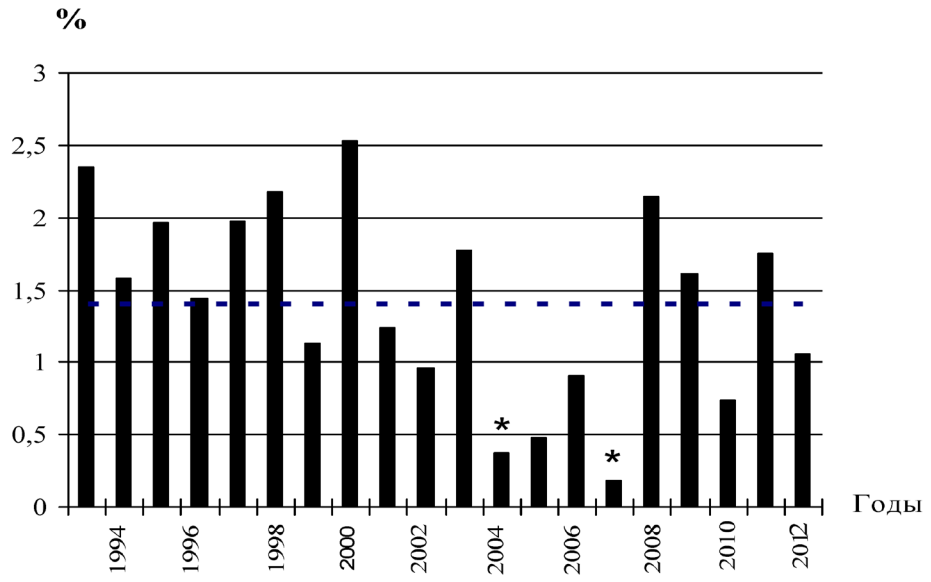


Рис. 2. Динамика процентных чисел поддержанных инициативных проектов по биологическому действию физических факторов в общем массиве проектов по области знания «Биология и медицинская наука». Горизонтальная пунктирная черта соответствует среднему значению 1,40%. Звездочками отмечены достоверные отличия величин от среднего (p < 0,05)

Ежегодная доля выделенных грантов инициативным проектам по исследованию биологического действия физических факторов среди суммарного массива грантов по области знания «Биология и медицинская наука» составляла от 0,18 до 2,53% и в среднем была 1,40%. Рис. 2 показывает, что удачными годами для поддержки рассматриваемых работ, по-видимому, являлись 1993, 1998, 2000 и 2008 гг. При этом наибольшие доли грантов по проектам, имеющим отношение к исследованию биологического действия физических факторов, в основном отмечались в первое десятилетие.

Таким образом, за 20 лет деятельности РФФИ была оказана некоторая поддержка проведению исследований по биологическому действию физических факторов. Библиометрический анализ поддержанных инициативных проектов данного направления позволил выявить следующие моменты.

Во-первых, суммарное число поддержанных инициативных проектов по биологическому действию физических факторов представляло относительно небольшую величину – 169, что составляло 1,40% от общего числа поддержанных проектов по области знания «Биология и медицинская наука». Количественные характеристики издательских проектов, посвященных биологическому действию физических факторов, были еще скромнее.

Во-вторых, наблюдалась сложная динамика чисел ежегодно поддерживаемых инициативных проектов по биологическому действию физических факторов. Диапазон колебаний их величин был велик и достигал 15,00 раз.

В-третьих, не менее сложной являлась динамика процентных чисел поддержанных инициативных проектов по биологическому действию физических факторов в общем массиве проектов по области знания «Биология и медицинская наука». Диапазон колебаний этих величин был близок к выше указанному и составлял 14,06 раз.

В-четвертых, сам дизайн динамики рассматриваемых величин двух типов обладал несомненным сходством, что заключалось в определении наиболее благоприятных лет для поддержки проектов (в частности, 1998, 2000, 2008 гг.), а также в преобладании как чисел выделенных грантов исследуемого направления, так и их доли в общем числе поддержанных проектов по области знания «Биология и медицинская наука» в первую половину анализируемого периода. Причиной такого факта может служить уменьшение числа соответствующих заявок по данному направлению во второй половине этого временнóго периода либо понижение вероятности их поддержки. В настоящее время выяснить это нельзя в силу отсутствия в ИБ необходимых сведений

в виде чисел поданных заявок по исследованию биологического действия физических факторов. Следует только отметить, что динамика чисел ежегодно выделяемых грантов по области знания «Биология и медицинская наука», динамика чисел поданных заявок и динамика процентных чисел поддержанных инициативных научных проектов по этой области знания не обладали описываемыми здесь особенностями [6].

Корреляционный анализ позволил подтвердить наличие параллелизма чисел поддержанных инициативных проектов по биологическому действию физических факторов и их процентных чисел в суммарном массиве поддержанных инициативных проектов по области знания «Биология и медицинская наука», динамика которых приведена на рис. 1 и 2 ($r = 0,91$; $p > 0,05$). При этом особый интерес представляет факт, что корреляционный анализ также показал отсутствие взаимосвязи чисел поддержанных проектов по биологическому действию физических факторов и суммарных чисел поддержанных проектов по области знания «Биология и медицинская наука» ($r = 0,26$; $p > 0,05$).

Заключение

Очень своевременным и рациональным событием в молодой РФ явилось создание РФФИ в самом начале становления нового государства. За 20-летний период деятельности РФФИ была оказана существенная помощь в проведении научных исследований по разным областям знания. Значительное внимание было уделено поддержке работ по области знания «Биология и медицинская наука», которой отводится большое значение в XXI веке [10]. Определенное место в совокупности работ по данной области знания принадлежит таковым по биологическому действию физических факторов. Исследования этого направления в настоящее время претерпевают все расширяющееся развитие и представляют очень перспективную часть фундаментальной науки [3]. Для повышения возможности поддержки фундаментальной науки весьма желательно увеличение финансового наполнения самого Фонда.

Список литературы

1. Холодов Ю.А. Реакции нервной системы на электромагнитные поля. – М.: Наука, 1975. – 207 с.

2. Чиженкова Р.А. Роль различных образований головного мозга в электроэнцефалографических реакциях кролика на постоянное магнитное поле и электромагнитные поля УВЧ и СВЧ // Журнал высшей нервной деятельности. – 1967. – Т. 17, № 2. – С. 313–321.

3. Чиженкова Р.А. Динамика нейрофизиологических исследований действия неионизирующей радиации во второй половине XX века. – М.: Издат. дом Акад. Естествознания, 2012. – 88 с.

4. Чиженкова Р.А. Библиометрический анализ научных проектов, поддержанных Российским Фондом Фундаментальных Исследований за 20 лет: виды конкурсов // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 5 (часть 2). – С. 145–150.

5. Чиженкова Р.А. Библиометрический анализ инициативных научных проектов по разным областям знания, поддержанных Российским Фондом Фундаментальных Исследований за 20 лет // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 7. – С. 100–105.

6. Чиженкова Р.А. Библиометрический анализ инициативных научных проектов по биологии и медицинской науке, поддержанных Российским Фондом Фундаментальных Исследований за 20 лет // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 9 (часть 2). – С. 155–158.

7. Чиженкова Р.А Импульсные потоки популяций корковых нейронов при низкоинтенсивном импульсном СВЧ-облучении: межспайковые интервалы // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2014. – Т. 54, № 4. – С. 393–404.

8. Chizhenkova R.A. Slow potentials and spike unit activity of the cerebral cortex of rabbits expozed to microwaves // Bioelectromagnetics. – 1988. – V. 9, № 3. – P. 337–345.

9. Chizhenkova R.A. Pulse activity of populations of cortical neurons under microwave exposures of different intensity // Bioelectrochemistry. – 2004. – V. 63, № 1–2. – P. 343–346.

10. The Flight from Science and Reason / Eds.: Gross P.R., Levitt N., Lewis M.W. – New York: The New York Academy of Sciences, 1996. – 593 p.

References

1. Kholodov Y.A. Reaktsii nervnoy sistemy na elektromagnitnye polya. M.: Nauka, 1975. 207 p.

2. Chizhenkova R.A. Rol razlichnykh obrazovaniy golovnogo mozga v elektroentsefalograficheskikh reaktsiyakh krolika na postoyannoe magnitnoe pole i elektromagnitnye polya UVCh i SVCh // Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti. 1967. T. 17. no. 2. pp. 313–321.

3. Chizhenkova R.A. Dinamika neyrofiziologicheskikh issledovaniy deystviya neioniziruyushchey radiatsii vo vtoroy polovine KhKh-ogo veka. M.: Izdat. dom Akad. Estestvoznaniya, 2012. 88 p.

4. Chizhenkova R.A. Bibliometricheskiy analiz nauchnykh proektov, podderzhannykh Rossiyskim Fondom Fundamental'nykh Issledovaniy za 20 let: vidy konkursov // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2014. no. 5 (chast 2). pp. 145–150.

5. Chizhenkova R.A. Bibliometricheskiy analiz initsiativnykh nauchnykh proektov po raznym oblastyam znaniya, podderzhannykh Rossiyskim Fondom Fundamentalnykh Issledovaniy za 20 let // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy. 2014. no. 7. pp. 100–105.

6. Chizhenkova R.A. Bibliometricheskiy analiz initsiativnykh nauchnykh proektov po biologii i meditsinskoy nauke, podderzhannykh Rossiyskim Fondom Fundamentalnykh Issledovaniy za 20 let // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2014. no. 9(chast 2). pp. 155–158.

7. Chizhenkova R.A Impulsnye potoki populyatsiy korkovykh neyronov pri nizkointensivnom impulsnom SVCh-obluchenii: mezhspaykovye intervaly // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2014. T. 54. no. 4. pp. 393–404.

8. Chizhenkova R.A. Slow potentials and spike unit activity of the cerebral cortex of rabbits expozed to microwaves // Bioelectromagnetics. 1988. V. 9. no. 3. pp. 337–345.

9. Chizhenkova R.A. Pulse activity of populations of cortical neurons under microwave exposures of different intensity // Bioelectrochemistry. 2004. V. 63. no. 1–2. pp.343–346.

10. The Flight from Science and Reason / Eds.: Gross P.R., Levitt N., Lewis M.W. New York: The New York Academy of Sciences, 1996. 593 p.

УДК 581.9 (470.12)

МАТЕРИАЛЫ К ФЛОРЕ ГОРОДОВ И РАЙОННЫХ ЦЕНТРОВ ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ: ВЫТЕГРА

[1]Чхобадзе А.Б., [2]Филиппов Д.А.

[1] ГОУ ВПО «Вологодский государственный университет», Вологда, e-mail: flora35region@yandex.ru;

[2]ФГБУН «Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина» Российской академии наук, Борок, e-mail: philippov_d@mail.ru

Вытегра – один из малых городов Вологодской области. В административных границах города было отмечено 544 вида сосудистых растений (324 рода из 94 семейств). Среди них 170 культивируемых видов, при этом 87 способны внедряться в антропогенные и естественные местообитания. Девять видов могут быть отнесены к инвазионным (растения-«трансформеры»). На городских землях выявлено 42 редких вида, занесенных в Красную книгу Вологодской области. Из редких растений 5 являются реликтами для региона. Наибольший вклад в изучение флоры города внесли исследователи из КарНЦ РАН, ПетрГУ, ИБВВ РАН и ВГПУ.

Ключевые слова: флора, редкие виды, город Вытегра, Вологодская область

MATERIALS ON THE FLORA OF THE TOWNS AND DISTRICT CENTRES OF THE VOLOGDA REGION: VYTEGRA

[1]Czkhobadze A.B., [2]Philippov D.A.

[1]Vologda State University, Vologda, e-mail: flora35region@yandex.ru;

[2]I.D. Papanin Institute for Biology of Inland Waters Russian Academy of Sciences, Borok, e-mail: philippov_d@mail.ru

Vytegra is a town in the Vologda Region. Within the administrative limits of the town 544 species of vascular plants (324 genera and 94 families) were found. Among them were 170 cultivated species, 87 of which are able to live in anthropogenic and natural habitats. 9 species may be considered as invasive species (plants-«transformers»). Within the town limits 42 rare species listed in the Vologda Region Red Data Book were found. 5 of these rare species are known to be relicts. The most valuable contributions to exploration of flora in Vytegra were made by scientists from KarRC of RAS, PetrSU, IBIW RAS, and VSPU.

Keywords: flora, rare species, Vytegra town, Vologda Region

Город Вытегра находится в северо-западной части Вологодской области (61°00' с.ш. 36°27' в.д.) и является административным центром Вытегорского района. В статусе города существует с 1773 г., но первые письменные упоминания о Вытегорском погосте относятся к XV веку. Город лежит на реке Вытегре и расположен в подзоне средней тайги. Численность городских жителей с конца XX века имеет тенденцию к уменьшению и составляет не более 13 тысяч человек. Город является важным узлом Водно-Балтийского водного пути, через него проходят автодороги Р5 и Р37, связывающие город с Вологдой, Кирилловым, Пудожем, Повенцом, Медвежьегорском, Подпорожьем, Лодейным Полем. Основная деятельность населения связана с заготовкой леса и деревообработкой, рыболовством, сферой услуг, региональным туризмом, торговлей и некоторыми кустарными промыслами, крупная промышленность в Вытегре отсутствует.

Первые флористические исследования города связывают с экспедиций А.И. Шренка 1837 г. и поездками А.К. Гюнтера (Гинтера) в 1860-х годах, приписывая им ботаническое исследование городских и пригородных территорий [9: 8; 11: 298; 12: 7]. Однако в путевых заметках первого естествоиспытателя для Вытегры растений не упомянуто и, судя по всему, он проехал через город транзитом, не собирая гербарий [25: 16–18; 31: 16–18]. Также нет конкретных данных по флоре Вытегры и у второго естествоиспытателя [1; 2; 3].

В 1855–1857 гг. в окрестностях и на территории Вытегры экскурсировал уроженец города В.А. Ауновский, гербарные материалы которого сохранились в БИН РАН (LE). Впервые этого коллектора, с ошибочными инициалами, упоминает Н.И. Орлова [12: 8], эта ошибка повторяется в другой публикации [11: 298]. После получения высшего образования Ауновский связал жизнь не с наукой, а с преподаванием и административной работой [21], но при этом сохранил интерес к ботанике и естественнонаучным исследованиям [16].

В 1898 и 1899 гг. через Вытегру пролегал маршрут начинающих финских ботаников А.К. Каяндера и Д.И. Линдрота/Лиро

[26]. Позднее по их сборам были описаны два новых для науки вида лютиков, первоначально как подвиды [29], переведённые затем в видовой ранг [28] – *Ranunculus cajanderi* (Fagerstr.) Ericss. и *R. vytegrensis* (Fagerstr.) Ericss. Типовой материал хранится в гербарии Ботанического музея при Музее естественной истории университета г. Хельсинки (H).

В 1932 г. в окрестностях города проводила флористические и геоботанические изыскания Н.Г. Солоневич [11: 299]; её гербарные материалы сохранились в БИН РАН (LE).

Начиная с 1997 г. в Вытегре несколько раз работали сотрудники Института леса КарНЦ РАН А.В. Кравченко и М.А. Фадеева. Они загербаризировали некоторые интересные виды растений и предприняли попытку описания городской флоры, объём которой, по их мнению, составлял 392 вида [9]. Полный список, к сожалению, не был опубликован, однако наиболее ценные в научном плане находки (85 видов) приведены ими в ряде работ [8; 9]. Специфической «изюминкой» публикаций карельских авторов можно считать постоянное приведение некоторых видов как новых для района и даже области. Например, *Batrachium circinatum*, собранный ими в черте г. Вытегры в 2007 г. приводится как новый с 2008 по 2013 гг. [6; 8; 9]. То же самое можно сказать о так называемых «выходцах из культуры», которые никак нельзя отнести к новым для области хотя бы потому, что они уже упоминались как культивары в конспекте флоры Н.И. Орловой [12]. Справедливости ради заметим, что ряд трудных в определении видов, микровидов и апомиктов указываются ими для региона впервые и являются весьма и весьма редкими и интересными. Сборы А.В. Кравченко и М.А. Фадеевой хранятся в гербарии КарНЦ РАН (PTZ) и БИН РАН (LE).

В рамках выполнения дипломной работы флору Вытегры целенаправленно изучала студентка Петрозаводского государственного университета И.Ю. Васькина под руководством И.М. Тойвонен [17: 82; 18: 98]. За период с 2003 по 2005 гг. ею было зафиксировано 343 вида сосудистых растений. Частично материалы этой работы были обнародованы в двух сборниках, где в заметках упоминается 107 видов [19; 20]. Конспект флоры города до настоящего времени не опубликован, а сборы хранятся в гербарии ПетрГУ (PZV).

В 2006 и 2007 гг. Д.А. Филипповым изучались болота и водно-болотные угодья, прилегающие к границам города и находящиеся внутри них. Основное внимание было уделено сосудистым растениям и мохообразным; бриологические данные и материалы о низинных болотах опубликованы [22; 23].

В 2010–2011 гг. флору Вытегры изучала студентка Вологодского государственного педагогического университета Т.В. Киселёва, составившая список объёмом 111 видов. К сожалению, она не завершила начатое исследование, так как трагически погибла в мае 2012 г. В 2010–2014 гг. авторы настоящей статьи проводили ботанические изыскания на территории города. Результатом этих работ стал аннотированный список, включающий 443 вида сосудистых растений. Коллекционные сборы «вологодского» периода отложились в фондовом гербарии ВГПУ/ВоГУ и гербарии ИБВВ РАН (IBIW).

Так как флора сосудистых растений г. Вытегры до текущего времени была освещена в литературе фрагментарно, приводимый систематический список следует рассматривать как первый общедоступный и наиболее полный для города.

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы положены как опубликованные отрывочные сведения о флоре Вытегры [8; 9; 19; 20], информация по находкам отдельных видов [12; 29], малочисленные сборы из естественнонаучного фонда МУК «Вытегорский районный краеведческий музей» (единственное упоминание о наличии у музея гербария можно найти в статье А.В. Кравченко с соавторами [7: 33]), так и результаты собственных исследований, выполненных с 2005 по 2014 гг. в рамках различных проектов ИБВВ РАН, ВГПУ и Вологодского регионального отделения ВОО «Русское географическое общество».

Изучение флоры велось в текущих административных границах города Вытегры и на землях, непосредственно соприкасающихся с этими границами и испытывающих прямое антропогенное воздействие. При выявлении видового богатства городской флоры, а также её адвентивной и синантропной составляющих мы исходили из терминологически-понятийного корпуса [13], обсуждённого на совещании в Тольятти в 2013 г. [15]. В частности, мы считаем, что, говоря о флоре города Вытегры, А.В. Кравченко и М.А. Фадеева понимали её отлично от И.Ю. Васькиной и И.М. Тойвонен. Первые исследовали как собственно «городскую флору или урбанофлору» (флора городских местообитаний), а вторые – «флору города» (флора в пределах административных границ городского поселения). Это чётко видно как из перечней изученных местообитаний, так и из наборов выявленных видов растений.

Обследование растительного покрова городских земель проводилось авторами маршрутно-ключевым методом с осмотром всех типов местообитаний, как естественных (ненарушенные и нарушенные), так и техногенных. Особое внимание уделялось: 1) так

называемым «городским местообитаниям» ([13]: «местообитания, связанные с выполнением городским поселением промышленных, транспортных или административно-финансовых функций, а также с обеспечением жизнедеятельности его населения, включая удовлетворение каждодневных рекреационных потребностей»), как участкам с повышенной концентрацией заносных видов (адвентики); 2) рудеральным местообитаниям ([13]: «местообитания, возникшие в результате строительной, промышленной, транспортной и бытовой деятельности»), как местам наиболее вероятных выходов культивируемых видов из посевов и посадок; 3) условно малонарушенным естественным местообитаниям (болота и заболоченные леса, абсолютные суходолы и разбитые пески, временные и постоянные водотоки), как местам с потенциальным произрастанием стенотопных олигоапофитов.

Результаты исследования и их обсуждение

Список флоры сосудистых растений города Вытегры

В аннотированном списке семейства и виды внутри семейств даны в алфавитном порядке; номенклатура таксонов приведена в соответствии со сводкой Н.Н. Цвелёва [24]. Для проверки принадлежности видов к аборигенной или антропогенной фракции флоры использовался ряд источников [4; 5; 12]. Для каждого растения приведена краткая справочная информация в виде символов и цифр, которые означают: а) региональный статус редкости вида (! – охраняемый; * – требующий биологического контроля [10]); б) характер произрастания вида (1 – дикорастущий (абориген или адвентик); 2 – выращиваемый только в культуре; 1/2 – дикорастущий, но иногда выращиваемый в культуре; 2/1 – изначально культивируемый, но спорадически или постоянно выходящий из посадок и посевов); в) ? – сомнительный с точки зрения авторов вид, приводимый лишь на основании литературных данных. Ссылки на публикации даются, если вид авторами не найден или если растение имеет определённый научный интерес, а также является редким/охраняемым.

Aceraceae: *Acer negundo* L. – 2/1 [8; 9; 20]; *A. platanoides* L. – * 2/1 [9; 20].

Alismataceae: *Alisma plantago-aquatica* L. – 1; *Sagittaria sagittifolia* L. – 1.

Alliaceae: *Allium angulosum* L. – * 2/1; *A. cepa* L. – 2/1; *A. fistulosum* L. – 2; *A. sativum* L. – 2/1; *A. schoenoprasum* L. – * 1/2; *A. suworowii* Regel – 2; *Ornithogalum umbellatum* L. – 2.

Amaryllidaceae: *Narcissus poeticus* L. – 2.

Apiaceae: *Aegopodium podagraria* L. – 1; *Anethum graveolens* L. – 2/1; *Angelica sylvestris* L. – 1; *Anthriscus sylvestris* (L.) Hoffm. – 1; *Apium graveolens* L. – 2; *Archangelica officinalis* Hoffm. – 1; *Carum carvi* L. – 1; *Cicuta virosa* L. – 1; *Daucus sativus* (Hoffm.) Roehl. – 2/1; *Heracleum mantegazzianum* Somm. et Levier – 1 [8]; *H. sibiricum* L. – 1; *H. sosnowskyi* Manden. – 1 [19]; *Levisticum officinale* Koch – 2; *Petroselinum crispum* (Mill.) A.W.Hill – 2; *Pimpinella saxifraga* L. – 1; *Thyselinum palustre* (L.) Rafin. – 1.

Aristolochiaceae: *Asarum europaeum* L. – 1.

Asparagaceae: *Asparagus officinalis* L. – 2/1 [8; 9]; *Convallaria majalis* L. – * 1/2; *Majanthemum bifolium* (L.) F.W.Schidt – 1; *Polygonatum multiflorum* (L.) All. – ! 2/1; *P. odoratum* (Mill.) Druce – ! 2/1.

Asteraceae: *Achillea millefolium* L. – 1; *Ageratum houstonianum* Mill. – 2; *Anthemis tinctoria* L. s.l. – 1; *Arctium tomentosum* Mill. – 1; *Artemisia absinthium* L. – 1; *A. campestris* L. – 1 [19]; *A. vulgaris* L. – 1; *Aster novi-belgii* L. – 2/1 [8]; *A. salignus* Willd. – 2/1 [8; 9]; *Bellis perennis* L. – 2/1 [20]; *Bidens radiata* Thuill. – 1 [12]; *B. tripartita* L. – 1; *Calendula officinalis* L. – 2/1 [8; 20]; *Carduus crispus* L. – 1; *Centaurea cyanus* L. – 1/2 [20]; *C. jacea* L. – 1; *C. phrygia* L. – 1; *Cichorium intybus* L. s.l. – 1; *Cirsium arvense* (L.) Scop. – 1; *C. heterophyllum* (L.) Hill – 1 [20]; *C. palustre* (L.) Scop. – 1; *C. vulgare* (Savi) Ten. – 1; *Conyza canadensis* (L.) Cronq. – 1; *Cosmos bipinnatus* Cav. – 2/1 [8; 20]; *Crepis paludosa* (L.) Moench – 1; *C. tectorum* L. – 1; *Dahlia cultorum* Thorsr. et Reis. – 2; *Galinsoga ciliata* (Rafin.) Blake – 1 [8]; *Gnaphalium sylvaticum* L. – 1; *G. uliginosum* L. – 1; *Helianthus annuus* L. – 2/1; *H. tuberosus* L. – 2/1; *Hieracium umbellatum* L. s.l. – 1; *Inula helenium* L. – 2/1; *Lapsana communis* L. – 1; *Leontodon autumnalis* L. – 1; *L. hispidus* L. – 1; *Lepidotheca suaveolens* (Pursh) Nutt. – 1; *Leucanthemum maximum* (Ramond) DC. – 2/1; *L. vulgare* Lam. s.l. – 1; *Pilosella caespitosa* (Dumort.) P.D.Sell. et C.West – 1; *P. officinarum* F.Schultz et Sch.Bip. – 1; *Ptarmica vulgaris* Blakw. ex DC. – 1/2; *Pyrethrum parthenium* (L.) Smith – 2; *Rudbeckia laciniata* L. – 2; *Senecio viscosus* L. – 1 [8]; *S. vulgaris* L. – 1; *Solidago canadensis* L. – 2/1 [8]; *S. serotinoides* A. et D.Love – 2/1 [8]; *S. virgaurea* L. s.l. – 1/2; *Sonchus arvensis* L. s.l. – 1; *S. oleraceus* L. – 1; *Tagetes erecta* L. – 2/1; *Tanacetum vulgare* L. – 1; *Taraxacum officinale* Wigg. s.l. – 1; *Tripleurospermum perforatum* (Merat) Lainz – 1; *Tussilago farfara* L. – 1.

Athyriaceae: *Athyrium filix-femina* (L.) Roth – 1; *Gymnocarpium dryopteris* (L.) Newm. – 1 [20].

Balsaminaceae: *Impatiens balsamina* L. – 2/1; *I. glandulifera* Royle – 2/1 [9; 19].

Begoniaceae: *Begonia* × *tuberhybrida* Voss – 2.

Berberidaceae: *Berberis vulgaris* L. – 2.

Betulaceae: *Alnus incana* (L.) Moench – 1; *Betula nana* L. – 1 [20]; *B. pendula* Roth – 1/2; *B. pubescens* Ehrh. – 1/2.

Boraginaceae: *Borago officinalis* L. – 2/1; *Brunnera macrophylla* (Bieb.) Johnst. – 2; *Myosotis arvensis* (L.) Hill – 1; *M. cespitosa* K.F.Schultz – 1; *M. palustris* (L.) L. – 1; *Pulmonaria obscura* Dumort. – 1; *Symphytum asperum* Lepech. – 2/1.

Brassicaceae: *Armoracia rusticana* Gaernt., Mey. et Scherb. – 2/1; *Barbarea stricta* Andrz. – 1; *B. vulgaris* R.Br. – 1; *Brassica cauliflora* Lizg. – 2; *B. chinensis* L. – 2; *B. gemmifera* (Zenker) Lizg. – 2; *B. napobrassica* (L.) Mill. – 2; *B. oleracea* L. – 2; *B. rapa* L. – 2/1; *Bunias orientalis* L. – 1; *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik. – 1; *Cardamine amara* L. – 1; *C. dentata* Schult. – 1; *Descurainia sophia* (L.) Webb ex Prantl – 1; *Erysimum cheiranthoides* L. – 1; *Hesperis matronalis* L. – 2/1; *Lepidium sativum* L. – 2; *Lobularia maritima* (L.) Desv. – 2; *Raphanus sativus* L. – 2/1; *Rorippa palustris* (L.) Bess. – 1; *Sinapis alba* L. – 2/1 [8]; *S. arvensis* L. – 1; *Sisymbrium loeselii* L. – 1 [8]; *Thlaspi arvense* L. – 1; *Turritis glabra* L. – 1; *Velarum officinale* (L.) Reichb. – 1.

Butomaceae: *Butomus umbellatus* L. – 1.

Campanulaceae: *Campanula carpatica* Jacq. – 2; *C. glomerata* L. – 1; *C. latifolia* L. – * 1/2; *C. patula* L. – 1.

Cannabaceae: *Humulus lupulus* L. – * 2/1.

Caprifoliaceae: *Lonicera tatarica* L. – 2/1 [9; 20]; *L. xylosteum* L. – 1/2; *Symphoricarpos rivularis* Suksd. – 2/1 [8; 9].

Caryophyllaceae: *Cerastium holosteoides* Fries – 1; *Coccyganthe flos-cuculi* (L.) Fourr. – 1; *Dianthus barbatus* L. – 2/1; *D. barbatus* × *chinensis* – 2; *D. deltoides* L. – 1/2; *D. superbus* L. – * 1 [19]; *Lychnis chalcedonica* L. – 2/1 [8]; *Melandrium albium* (Mill.) Garcke – 1; *Myosoton aquaticum* (L.) Moench – * 1 [8]; *Sagina nodosa* (L.) Fenzl – 1; *Saponaria officinalis* L. – 2/1 [19]; *Scleranthus annuus* L. – 1; *Silene dichotoma* Ehrh. – 1 [8]; *Stellaria alsine* Grimm – ! 1 [8]; *S. fennica* (Murb.) Perf. – 1 [8]; *S. graminea* L. – 1; *S. media* (L.) Vill. – 1.

Chenopodiaceae: *Atriplex hortensis* L. – 2/1; *A. patula* L. – 1 [19]; *A. prostrata* Bouch. ex DC. – 1; *Beta vulgaris* L. – 2/1; *Chenopodium album* L. – 1; *C. glaucum* L. – 1; *C. polyspermum* L. – 1; *C. rubrum* L. – 1; *Kochia scoparia* (L.) Schrad. – 2/1 [8]; *Spinacia oleracea* L. – 2.

Convolvulaceae: *Calystegia sepium* (L.) R.Br. – 1/2 [9; 19]; *C. spectabilis* (Brummitt) Tzvel. – 1 [8]; *Convolvulus arvensis* L. – 1.

Cornaceae: *Swida alba* (L.) Opiz – * 1/2 [9].

Corylaceae: *Corylus avellana* L. – ! 2.

Crassulaceae: *Rhodiola rosea* L. – 2; *Sedum acre* L. – 1/2.

Cucurbitaceae: *Cucumis melo* L. – 2; *C. sativus* L. – 2/1; *Cucurbita maxima* Duch. – 2; *C. pepo* L. – 2/1; *Echinocystis lobata* (Michx.) Torr. et A.Gray – 2/1 [8].

Cupressaceae: *Juniperus communis* L. – 1/2; *J. squamata* Lamb. – 2; *Thuja occidentalis* L. – 2.

Cyperaceae: *Carex acuta* L. – 1; *C. canescens* L. – 1; *C. cespitosa* L. – 1; *C. flava* L. s.l. – 1; *C. hirta* L. – 1; *C. leporina* L. – 1; *C. nigra* (L.) Reichard – 1; *C. pallescens* L. – 1; *C. rostrata* Stokes – 1; *C. vesicaria* L. – 1; *Eleocharis palustris* (L.) Roem. et Schult. s.l. – 1; *E. vulgaris* (Walters) A. et D.Love – 1 [8]; *Eriophorum angustifolium* Honck. – 1; *E. vaginatum* L. – 1 [20]; *Schoenoplectus lacustris* (L.) Palla – 1; *S. tabernaemontani* (C.C.Gmel.) Palla – ! 1 [8]; *Scirpus sylvaticus* L. – 1.

Dipsacaceae: *Dipsacus sativus* (L.) Honck. (= *D. fullonum* L.) – 1 [8]; *Knautia arvensis* (L.) Coult. – 1; *Succisa pratensis* Moench – 1.

Dryopteridaceae: *Dryopteris carthusiana* (Vill.) H.P.Fuchs – 1/2 [9; 20].

Elaeagnaceae: *Hippophae rhamnoides* L. – 2/1 [8; 9].

Empetraceae: *Empetrum nigrum* L. – 1 [20].

Equisetaceae: *Equisetum arvense* L. – 1; *E. fluviatile* L. – 1; *E. pratense* Ehrh. – 1; *E. sylvaticum* L. – 1.

Ericaceae: *Andromeda polifolia* L. – 1 [20]; *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. – * 1 [20]; *Chamaedaphne calyculata* (L.) Moench – 1; *Ledum palustre* L. – 1 [20]; *Oxycoccus palustris* Pers. – 1; *Rhodococcum vitis-idaea* (L.) Avror. – 1 [20]; *Vaccinium myrtillus* L. – 1 [20]; *V. uliginosum* L. – 1 [20].

Euphorbiaceae: *Euphorbia cyparissias* L. – 2; *E. virgata* Waldst. et Kit. – 1.

Fabaceae: *Caragana arborescens* Lam. – 2/1; *Lathyrus maritimus* Bigel. s.l. – ! 1 [9]; *L. pratensis* L. – 1; *L. vernus* (L.) Bernh. – 1; *Lupinus polyphyllus* Lindl. – 2/1 [9; 20]; *Medicago falcata* L. s.l. – ! 1 [8]; *M. lupulina* L. – 1; *Melilotus albus* Medik. – 1; *M. officinalis* (L.) Pall. – 1; *Pisum sativum* L. – 2/1; *Trifolium hybridum* L. – 1; *T. medium* L. – 1; *T. pratense* L. – 1; *T. repens* L. – 1; *Vicia cracca* L. – 1; *V. faba* L. – 2/1; *V. sepium* L. – 1; *V. sylvatica* L. – 1 [9].

Fagaceae: *Quercus robur* L. – ! 2 [20].

Fumariaceae: *Dicentra spectabilis* (L.) Lemaire – 2; *Fumaria officinalis* L. – 1.

Gentianaceae: *Gentianella amarella* (L.) Boern. – 1.

Geraniaceae: *Geranium palustre* L. – * 1; *G. pratense* L. – 1; *G. sylvaticum* L. – 1; *Pelargonium zonale* (L.) L'Her. – 2.

Grossulariaceae: *Grossularia uva-crispa* (L.) Mill. – 2/1; *Ribes nigrum* L. – 1/2; *R. rubrum* L. – 2; *R. spicatum* Robson – 1/2.

Hemerocallidaceae: *Hemerocallis fulva* L. – 2; *H.* × *hybrida* hort. – 2.

Hostaceae: *Hosta sieboldiana* (Hook.) Engl. – 2; *H.* × *hybrida* hort. – 2.

Hydrangeaceae: *Philadelphus coronarius* L. – 2.

Hydrocharitaceae: *Elodea canadensis* Michx. – 1 [9]; *Hydrocharis morsus-ranae* L. – * 1; *Stratiotes aloides* L. – * 1.

Hypericaceae: *Hypericum maculatum* Crantz – 1.

Iridaceae: *Gladiolus* × *colvillei* Sweet – 2; *Iris germanica* L. – 2/1; *I. pseudacorus* L. – * 1/2; *I.* × *hybrida* hort. (из группы гибридов *Iris variegata* L.) – 2.

Juncaceae: *Juncus articulatus* L. – 1; *J. balticus* Willd. – * 1 [8; 9]; *J. bufonius* L. s.l. – 1; *J. compressus* Jacq. – 1; *J. effusus* L. – 1; *J. filiformis* L. – 1; *J. tenius* Willd. – 1; *Luzula multiflora* (Retz.) Lej. – 1; *L. pilosa* (L.) Willd. – 1.

Lamiaceae: *Ajuga reptans* L. – 1/2; *Coleus* × *hybrida* hort. – 2; *Galeobdolon luteum* Huds. – * 2; *Galeopsis bifida* Boenn. – 1; *G. speciosa* Mill. – 1; *G. tetrahit* L. – 1; *Glechoma hederacea* L. – 1; *Lamium album* L. – 1 [8]; *L. purpureum* L. – 1; *Leonurus villosus* Desf. ex Spreng. – 1/2; *Melissa officinalis* L. – 2/1; *Mentha arvensis* L. – 1; *M. longifolia* (L.) Huds. – ! 2/1 [8]; *M.* × *dalmatica* Tausch – 2/1 [8; 9]; *M.* × *piperita* L. – 2/1; *Nepeta cataria* L. – * 2/1 [8]; *Prunella vulgaris* L. – 1; *Salvia splendens* Ker.-Gawl. – 2; *Scutellaria galericulata* L. – 1; *Stachys palustris* L. – 1.

Lemnaceae: *Lemna minor* L. – 1; *Spirodela polyrhiza* (L.) Schleid. – 1 [9]; *Staurogeton trisulcus* (L.) Schur – 1.

Lentibulariaceae: *Utricularia vulgaris* L. – 1.

Liliaceae: *Lilium lancifolium* Thunb. – 2/1; *Tulipa greigii* Regel. – 2/1.

Linaceae: *Cathartolinum catharticum* (L.) Small – 1.

Lobeliaceae: *Lobelia erinus* L. – 2.

Lycopodiaceae: *Lycopodium annotinum* L. – 1 [19]; *L. clavatum* L. – * 1 [19].

Lythraceae: *Lythrum salicaria* L. – 1.

Malvaceae: *Alcea rosea* L. – 2; *Lavatera trimestris* L. – 2/1; *Malva moschata* L. – 2/1 [8].

Nymphaeaceae: *Nuphar lutea* (L.) Smith – 1; *Nymphaea alba* L. – ! ? [19]; *N. candida* J. et C.Presl – * 1 [19].

Oleaceae: *Fraxinus americana* L. – 2; *F. excelsior* L. – 2 [20]; *Syringa josikaea* Jacq. fil. ex Reichb. – 2; *S. vulgaris* L. – 2.

Onagraceae: *Chamaenerion angustifolium* (L.) Scop. – 1; *Epilobium adenocaulon* Hausskn. – 1 [9]; *E. hirsutum* L. – 1 [9]; *E. montanum* L. – 1; *E. palustre* L. – 1; *E. pseudorubescens* A.Skvorts. – 1 [8]; *E. roseum* Schreb. – 1 [8]; *Oenothera fruticosa* L. – 2.

Orchidaceae: *Dactylorhiza traunsteineri* (Saut.) Soo s.l. – ! ? [19]; *Epipactis helleborine* (L.) Crantz – * 1 [9]; *Gymnadenia conopsea* (L.) R.Br. – * 1; *Listera ovata* (L.) R.Br. – 1.

Oxalidaceae: *Oxalis acetosella* L. – 1 [9; 20]; *Xanthoxalis stricta* (L.) Small – 2/1 [9].

Paeoniaceae: *Paeonia* × *hybrida* hort. – 2; *P.* × *saundersii* Stebb. – 2.

Papaveraceae: *Chelidonium majus* L. – 2/1; *Eschscholzia californica* Cham. – 2; *Papaver somniferum* L. – 2/1.

Pedicularaceae: *Euphrasia brevipila* Burn. et Gremli – 1; *Melampyrum nemorosum* L. – 1; *M. pratense* L. – 1; *M. sylvaticum* L. – 1; *Odontites vulgaris* Moench – 1; *Rhinanthus vernalis* (N.Zing.) Schischk. et Serg. – 1.

Pinaceae: *Larix sibirica* Ledeb. – ! 1/2 [20]; *Picea abies* (L.) Karst. – 1/2; *P. pungens* Engelm. – 2; *Pinus sibirica* Du Tour – 2; *P. sylvestris* L. – 1/2.

Plantaginaceae: *Plantago lanceolata* L. – 1; *P. major* L. – 1; *P. media* L. – 1; *P. uliginosa* F.W.Schmidt (= *P. intermedia* DC.) – 1 [8]; *P. urvillei* Opiz – 1.

Poaceae: *Agrostis stolonifera* L. – 1; *Alopecurus aequalis* Sobol. – 1; *A. arundinaceus* Poir. – 1; *A. geniculatus* L. – 1; *A. pratensis* L. – 1; *Anthoxanthum odoratum* L. – 1; *Avenella flexuosa* (L.) Drejer – 1; *Bromopsis inermis* (Leyss.) Holub – 1; *Calamagrostis arundinacea* (L.) Roth – 1 [9; 20]; *C. epigeios* (L.) Roth – 1; *C. meinshausenii* (Tzvel.) Viljasoo – 1 [9]; *C. neglecta* (Ehrh.) Gaertn., Mey. et Scherb. – 1; *Dactylis glomerata* L. – 1; *Deschampsia caespitosa* (L.) Beauv. – 1; *Elytrigia repens* (L.) Nevski – 1; *Festuca rubra* L. – 1; *Glyceria fluitans* (L.) R.Br. – 1; *G. maxima* (Hartm.) Holmb. – 1; *G. notata* Cheval. – 1; *Hierochloe odorata* (L.) Beauv. – 1; *Hordeum jubatum* L. – 2/1 [8]; *Phalaroides arundinacea* (L.) Rausch. – 1/2; *Phleum pratense* L. – 1; *Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steud. – 1; *Poa annua* L. – 1; *P. pratensis* L. – 1; *P. trivialis* L. – 1 [20]; *Puccinellia distans* (Jacq.) Parl. – 1; *P. hauptiana* V.Krecz. – 1 [8]; *Schedonorus pratensis* (Huds.) Beauv. – 1.

Polemoniaceae: *Phlox drummondii* Hook. – 2; *P. paniculata* L. – 2/1 [8]; *Polemonium caeruleum* L. – 1/2.

Polygonaceae: *Acetosa pratensis* Mill. – 1/2; *Acetosa thyrsiflora* (Fingerh.) A. et D.Love – 1 [19]; *Acetosella vulgaris* (Koch) Fourr. – 1; *Bistorta major* S.F.Gray – 1; *Fallopia convolvulus* (L.) A.Love – 1; *Persicaria amphibia* (L.) S.F.Gray – 1; *P. lapathifolia* (L.) S.F.Gray – 1; *P. linicola* (Sutul.) Nenjuk. – 1; *P. maculosa* S.F.Gray – 1; *Polygonum aviculare* L. – 1; *P. sabulosum* Worosch. – 1 [8]; *Reynoutria sachalinensis* (Fr.Schmidt) Nakai – 2/1; *Rheum rhabarbarum* L. – 2/1; *Rumex aquaticus* L. – 1; *R. crispus* L. – 1; *R. pseudonatronatus* (Borb.) Borb. ex Murb. – 1.

Polypodiaceae: *Polypodium vulgare* L. – ? [19].

Potamogetonaceae: *Potamogeton compressus* L. – 1; *P. gramineus* L. s.l. – 1; *P. obtusifolius* Mert. et Koch. – * 1 [8]; *P. perfoliatus* L. – 1; *Stuckenia pectinata* (L.) Borner – 1.

Primulaceae: *Androsace filiformis* Retz. – 1; *Lysimachia vulgaris* L. – 1; *Naumburgia thyrsiflora* (L.) Reichb. – 1; *Primula sieboldii* E.Morren – 2; *P. veris* L. – ! 2; *P.* × *hybrida* hort. – 2; *Trientalis europaea* L. – 1.

Pyrolaceae: *Orthilia secunda* (L.) House – 1 [9]; *Pyrola media* L. – 1; *P. minor* L. – 1 [9]; *P. rotundifolia* L. – 1 [19; 20].

Ranunculaceae: *Aconitum lycoctonum* L. – 1; *A. napellus* L. s.l. – 2; *Aquilegia vulgaris* L. – 2/1; *Batrachium circinatum* (Sibth.) Spach – ! 1 [8; 9]; *Caltha palustris* L. – 1; *C. radicans* T.F.Forst. – 1 [8]; *Delphinium elatum* L. s.l. – ! 1/2 [20]; *D.* × *cultorum* Voss – 2; *Ranunculus acris* L. – 1; *R. auricomus* L. s.l. – 1; *R. cajanderi* (Fagerstr.) Ericss. – 1 [28; 29]; *R. cassubicus* L. s.l. – 1; *R. fagerstroemii* (Markl.) Ericss. – 1 [8]; *R. gregalis* (Markl.) Ericss. – 1 [8]; *R. heikkinenii* (Markl.) Ericss. – 1 [8]; *R. mesidius* (Markl.) Ericss. – 1 [8]; *R. polyanthemos* L. – 1; *R. repens* L. – 1; *R. sceleratus* L. – 1; *R. viburgensis* (Markl.) Ericss. – 1 [8]; *R. vytegrensis* (Fagerstr.) Ericss. – 1 [28; 29]; *Thalictrum flavum* L. – 1; *Trollius europaeus* L. – 1/2.

Rhamnaceae: *Frangula alnus* Mill. – 1.

Rosaceae: *Alchemilla heptagona* Juz. – 1 [8]; *A. subcrenata* Bus. – 1 [19]; *A. vulgaris* L. s.l. – 1; *Amelanchier spicata* (Lam.) C.Koch – 2/1 [9; 20]; *Aronia mitschurinii* A.Skvorts. et Maitul. – 2/1; *Cerasus fruticosa* Pall. – 2/1; *C. vulgaris* Mill. – 2/1 [9; 20]; *Comarum palustre* L. – 1; *Cotoneaster lucidus* Schlecht. – 2/1 [8; 9]; *Crataegus sanguinea* Pall. – 2/1; *Dasiphora fruticosa* (L.) Rydb. – 2; *Filipendula denudata* (J. et C.Presl) Fritsch – 1; *F. ulmaria* (L.) Maxim. – 1; *Fragaria vesca* L. – 1; *F.* × *magna* Thuill. – 2/1; *Geum rivale* L. – 1; *G. urbanium* L. – 1; *Malus domestica* Borkh. – 2/1 [9; 20]; *M. prunifolia* (Willd.) Borkh. – 2/1; *Padus avium* Mill. – 1/2; *Physocarpus opulifolius* (L.) Maxim. – 2/1 [8; 9; 20]; *Potentilla anserina* L. – 1; *P. erecta* (L.) Raeusch. – 1; *P. intermedia* L. – 1; *P. norvegica* L. – 1 [9]; *P. recta* L. – 1; *Rosa acicularis* Lindl. – 1/2 [20]; *R. majalis* Herrm. – 1/2; *R. pimpinellifolia* L. (= *Rosa spinosissima* L.) – 2 [9]; *R. rugosa* Thunb. – 2/1 [9]; *R.* × *polyantha* hort. – 2; *Rubacer odoratum* (L.) Rydb. – 2; *Rubus chamaemorus* L. – 1 [20]; *R. idaeus* L. – 1/2; *R. saxatilis* L. – 1 [20]; *Sorbus aucuparia* L. – 1/2; *S. hybrida* L. – ? [20]; *Spiraea chamaedrifolia* L. – 2; *S. japonica* L. fil. – 2; *S. media* Fr.Schmidt – 2; *S. salicifolia* L. – 2 [20].

Rubiaceae: *Galium album* Mill. – 1; *G. aparine* L. – 1; *G. boreale* L. – 1; *G. mollugo* L. s.l. – 1; *G. palustre* L. – 1; *G. uliginosum* L. – 1; *G. verum* L. – ! ? [19].

Salicaceae: *Populus alba* L. – 2/1 [20]; *P. balsamifera* L. – 2/1; *P. laurifolia* Ledeb. – 2 [20]; *P. suaveolens* Fisch. – 2/1; *P. tremula* L. – 1; *Salix alba* L. – 2 [20]; *S. aurita* L. – 1 [19]; *S. caprea* L. – 1; *S. cinerea* L. – 1; *S. fragilis* L. – 2/1; *S. myrsinifolia* Salisb. – 1; *S. pentandra* L. – 1; *S. phylicifolia* L. – 1; *S. viminalis* L. – 1/2; *S. xerophila* B.Floder – 1 [8].

Sambucaceae: *Sambucus racemosa* L. – 2/1.

Saxifragaceae: *Astilbe* × *arendsii* Arends – 2; *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch – 2; *Chrysosplenium alternifolium* L. – 1; *Saxifraga* × *urbium* D.A.Webb – 2.

Scrophulariaceae: *Antirrhinum majus* L. – 2; *Chaenorhinum minus* (L.) Lange – 1 [8]; *Linaria vulgaris* L. – 1; *Pseudolysimachion longifolium* (L.) Opiz – 1; *Scrophularia nodosa* L. – 1; *Verbascum nigrum* L. – 1/2; *V. thapsus* L. – 1/2; *Veronica anagallis-aquatica* L. – 1; *V. beccabunga* L. – 1; *V. chamaedrys* L. – 1; *V. officinalis* L. – 1; *V. serpyllifolia* L. – 1

Solanaceae: *Capsicum annuum* L. – 2; *Lycopersicon esculentum* Mill. – 2/1 [8]; *Petunia* × *atkinsiana* D.Don – 2; *Physalis alkekengi* L. – 2/1 [8; 9]; *Solanum dulcamara* L. – 1; *S. melongena* L. – 2; *S. tuberosum* L. – 2/1.

Tiliaceae: *Tilia cordata* Mill. – * 1/2.

Trilliaceae: *Paris quadrifolia* L. – 1 [9].

Tropaeolaceae: *Tropaeolum majus* L. – 2/1 [8; 9]; *T.* × *cultorum* hort. – 2.

Typhaceae: *Typha angustifolia* L. s.l. – * 1 [20]; *T. latifolia* L. – 1.

Ulmaceae: *Ulmus glabra* Huds. – ! 1/2.

Urticaceae: *Urtica dioica* L. – 1.

Valerianaceae: *Valeriana officinalis* L. s.l. – 1.

Viburnaceae: *Viburnum opulus* L. – 1/2.

Violaceae: *Viola arvensis* Murr. – 1; *V. canina* L. – 1; *V. riviniana* Reichb. – 1 [9]; *V. tricolor* L. – 1; *V.* × *wittrockiana* Gams ex Kappert – 2.

Vitaceae: *Parthenocissus quinquefolia* (L.) Planch. – 2.

Zannichelliaceae: *Zannichellia palustris* L. – ! 1 [8].

К настоящему времени выявленная флора города Вытегры насчитывает 544 вида сосудистых растений, относящихся к 324 родам 94 семейств. Большая часть растений относится к цветковым (526 видов), а к высшим споровым (Lycopodiophyta, Equisetophyta, Polypodiophyta) и голосеменным (Pinophyta) – всего 2, 4, 4 и 8 видов соответственно. Во флоре города дикорастущие аборигенные и адвентивные растения составляют 68,75 % (374 вида, из которых 39 также выращиваются в культуре), доля культурных растений в два раза ниже – 31,25 % (170 видов: 83 отмечены исключительно в культуре, а 87 спорадически или постоянно выходят из посевов и посадок). Таким образом, 84,7 % флоры (461 вид) приходится на дикорастущие растения и «выходцев из культуры», способных внедряться в естественные и полуестественные растительные сообщества.

Вызывает тревогу присутствие в растительном покрове города сообществ с участием инвазионных видов или растений-«трансформеров» [14]. Представители этой группы способны захватывать пространства и вытеснять другие виды, существенно обедняя флору населённого пункта. В первом приближении мы оценили их инвазионный потенциал по пятибалльной шкале: 5 баллов (*Heracleum sosnowskyi*), 4 (*Aster salignus*, *Helianthus tuberosus*, *Impatiens glandulifera*, *Lupinus polyphyllus*), 3 (*Echinocystis lobata*, *Elodea canadensis*, *Hippophae rhamnoides*) и 2 (*Juncus tenius*). Указанные виды агрессивны в разных типах местообитаний. *Heracleum sosnowskyi*, *Helianthus tuberosus*, *Lupinus polyphyllus* обладают наиболее широким спектром захватываемых местообитаний, а наименьшим – *Elodea canadensis* и *Juncus tenius*. В случае обретения *Heracleum mantegazzianum* «второй родины», Вытегру и её флору ожидает ещё более тяжёлая участь, чем с борщевиком Сосновского, так как борщевик Мантегацци крупнее родственного вида в несколько раз, а по агрессивности превосходит его [27; 30]. Также есть вероятность образования естественных фертильных гибридов этих борщевиков с местным видом (*Heracleum sibiricum*), что уже наблюдается в ряде регионов России [32].

В созологическом отношении флора города достаточно богата – в ней присутствуют 18 охраняемых видов и 24 вида, требующих биологического контроля [10]. Часть из них интродуцирована – 6 и 7 видов в каждой группе соответственно – из-за своих высоких декоративных качеств. В завершение краткого анализа флоры Вытегры заметим, что у авторов статьи есть сомнения относительно верности идентификации карельскими исследователями [19] растений, редких в Вологодской области (*Dactylorhiza traunsteineri*, *Nymphaea alba*) и в Северном крае (*Polypodium vulgare*).

Для двух апомиктных видов лютиков (*Ranunculus cajanderi* и *R. vytegrensis*) г. Вытегра и его ближайшие окрестности являются *locus classicus* [29]. Также во флоре города отмечено 7 реликтовых видов, из них пять признаны охраняемыми (*Galium verum*, *Juncus balticus*, *Lathyrus maritimus*, *Nymphaea alba*, *Schoenoplectus tabernaemontani*) [10], один можно считать весьма редким для региона (*Calamagrostis meinshausenii*), а один (*Polypodium vulgare*) – видом-«легендой», до сих пор не подтверждённым гербарными сборами.

Исследование выполнено и опубликовано на средства Вологодского областного отделения ВОО «Русское географическое общество».

Список литературы

1. Гюнтер А.К. Материалы для познания флоры Олонецкой губернии // Олонецкие губернские ведомости. – 1867. – № 3. – С. 3–44; № 4. – С. 65–67.

2. Гюнтер А.К. Материалы для познания флоры Олонецкой губернии // Памятная книжка Олонецкой губернии на 1867 год. – Петрозаводск: Губерн. тип., 1867. – С. 184–194.

3. Гюнтер А.К. Материалы к флоре Обонежского края // Тр. С.-Петерб. о-ва естествоиспытателей. – СПб.: Тип. В. Демакова, 1880. – Т. 11, вып. 2. – С. 17–60.

4. Кравченко А.В. Конспект флоры Карелии. – Петрозаводск: КарНЦ РАН, 2007. – 403 с.

5. Кравченко А.В., Гнатюк Е.П., Кузнецов О.Л. Распространение и встречаемость сосудистых растений по флористическим районам Карелии. – Петрозаводск: КарНЦ РАН, 2000. – 76 с.

6. Кравченко А.В., Кузнецов О.Л. Изменения в списке сосудистых растений в новой редакции Красной книги Республики Карелия // Труды КарНЦ РАН. – Петрозаводск, 2009. – № 1. – С. 7–20.

7. Кравченко А.В., Максимов А.И., Максимова Т.А., Фадеева М.А. Материалы к флоре памятников природы Вологодской области // Труды КарНЦ РАН. – Сер. Биогеография. – Петрозаводск, 2008. – Вып. 14. – С. 32–42.

8. Кравченко А.В., Фадеева М.А. Новые и редкие виды сосудистых растений для Вологодской области // Бот. журн. – 2013. – Т. 98, № 11. – С. 1441–1446.

9. Кравченко А.В., Фадеева М.А. О флоре города Вытегра – поселения с полностью трансформированными чело-

веком местообитаниями // Флора и фауна северных городов: Сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. 24–26 апреля 2008 г. – Мурманск: МГПУ, 2008. – С. 8–11.

10. Красная книга Вологодской области. Т. 2. Растения и грибы / Отв. ред. Г.Ю. Конечная, Т.А. Суслова. – Вологда: ВГПУ; изд-во «Русь», 2004. – 359 с.

11. Левашов А.Н. Зелёный мир в краю голубых озёр // Вытегра: краевед. альманах. – Вологда: ВГПУ, изд-во «Русь», 2005. – Вып. 3. – С. 298–318.

12. Орлова Н.И. Конспект флоры Вологодской области. Высшие растения. // Тр. С.-Петерб. о-ва естествоиспытателей. – СПб.: Изд-во «Алга-Фонд», 1993. – Т. 77, Вып. 3. – 262 с.

13. Основные термины и понятия, используемые при изучении адвентивной и синантропной флоры [Электронный ресурс] // Сайт Тольяттинского отделения РБО. Режим доступа: https://sites.google.com/site/tltrbo/home/forum/glossarij, свободный [дата обращения: 03.07.14].

14. Панасенко Н.Н. Растения-«трансформеры»: признаки и особенности выделения // Вестник Удмуртского ун-та. – Сер. 6: Биология. Науки о Земле. – 2013. – Вып. 2. – С. 17–22.

15. Панасенко Н.Н., Сенатор С.А. Совещание по проблемам использования терминов при изучении адвентивной и синантропной флоры (Тольятти, 15–16 марта, 2013) // Flora foliumii: газета Тольяттинского отд-ния РБО. – 2013. – № 10(74). – С. 18.

16. Первушкин В.И. Учительская среда как источник формирования краеведческих кадров в российских губерниях во второй половине XIX – начале XX в. // Интеграция образования. – 2006. – № 4(45). – С. 119–122.

17. Программа 56–й научной студенческой конференции (12–16 апреля 2004 года). – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2004. – 100 с.

18. Программа 57–й научной студенческой конференции, посвящённой 65–летию Петрозаводского государственного университета (12–15 апреля 2005 года). – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2005. – 108 с.

19. Тойвонен И.М., Васькина И.Ю. Флора сосудистых растений г. Вытегра Вологодской области // Биоразнообразие, охрана и рациональное использование растительных ресурсов Севера: материалы XI Перфильевских науч. чтений, посвящ. 125–летию со дня рождения И.А. Перфильева (1882–1942). Архангельск, 23–25 мая 2007 г. – Архангельск: АГТУ, 2007. – Ч. 1. – С. 145–149.

20. Тойвонен И.М., Васькина И.Ю. Характеристика растительности г. Вытегра (Вологодской области) // Актуальные проблемы геоботаники. III Всероссийская шк.-конф. – Петрозаводск: КарНЦ РАН, 2007. – Ч. II. – С. 235–238.

21. Филимонов А.В. Ауновский Владимир Александрович // Псковский биографический словарь. – Псков: ПГПИ, 2002. – С. 30.

22. Филиппов Д.А. Структура и динамика экосистем пойменных болот бассейна Онежского озера (Вологодская область): дис. … канд. биол. наук. – Вологда, 2008. – 219 с.

23. Филиппов Д.А., Бойчук М.А. К флоре мхов болот бассейна Онежского озера в пределах Вологодской области // Бот. журн. – 2008. – Т. 93, № 4. – С. 553–561.

24. Цвелёв Н.Н. Определитель сосудистых растений Северо-Западной России (Ленинградская, Псковская и Новгородская области). – СПб.: Изд-во СПХФА, 2000. – 781 с.

25. Шренк А.И. Путешествие к северо-востоку Европейской России через тундры самоедов к северным Уральским горам, предпринятое по высочайшему повелению в 1837 г.: пер. с нем. яз. – СПб.: Тип. Григория Трусова, 1855. – [4], 655 с.

26. Ahti T., Boychuk M. The botanical journeys of A.K. Cajander and J.I. Lindroth to Karelia and Onega River in 1898 and 1899, with a list of their bryophyte and lichen collections // Norrlinia. – Helsinki, 2006. – Vol. 14. – P. 1–65.

27. Heracleum mantegazzianum, Heracleum sosnowskyi and Heracleum persicum // EPPO Bulletin. – 2009. – Vol. 39, № 3. – P. 489–499.

28. Ericsson S. The microspecies of the Ranunculus auricomus complex treated at the species level // Annales Botanici Fennici. – 1992. – Vol. 29, № 2. – P. 123–158.

29. Fagerstrom L. Neue sippen des Ranunculus auricomus-komplexes aus der Sowjetunion // Acta Societatis pro Fauna et Flora Fennica. – 1967. – Vol. 79, № 2. – P. 1–15.

30. Nielsen C., Ravn H.P., Nentwig W., Wade M. (eds.) The giant hogweed best practice manual. Guidelines for the management and control of an invasive weed in Europe. – Hoersholm: Forest & Landscape Denmark, 2005. – 44 p.

31. Schrenk A.G. Reise nach dem Nordosten des europaischen Russlands, durch die Tundren der Samojeden, zum Arktischen Uralberge, auf allerhochsten Befehl fur den Kaiserlichen Botanischen Garten zu St. Petersburg im Jahre 1837 ausgefuhrt. Band I. – Dorpat: Heinrich Laakmann, 1848. – XLIV+730 p.

32. Sortland A.B. The genus Heracleum in Murmansk oblast. A preliminary study // XII Московское совещ. по филогении растений, посвящ. 250–летию со дня рождения Георга-Франца Гофмана: материалы (Москва, 2–7 февраля 2010 г.). – М.: Тов-во науч. изд. КМК, 2010. – С. 88–91.

References

1. Gyunter A.K. Materialy dlya poznaniya flory Olonetskoy gubernii // Olonetskie gubernskie vedomosti. 1867. no. 3. p. 3–44; no. 4. p. 65–67.

2. Gyunter A.K. Materialy dlya poznaniya flory Olonetskoy gubernii // Pamyatnaya knizhka Olonetskoy gubernii na 1867 god. Petrozavodsk: Gubern. tip., 1867. pp. 184–194.

3. Gyunter A.K. Materialy k flore Obonezhskogo kraya // Tr. S.-Peterb. o-va estestvoispytateley. SPb.: Tip. V. Demakova, 1880. T. 11, vyp. 2. pp. 17–60.

4. Kravchenko A.V. Konspekt flory Karelii. Petrozavodsk: KarNTs RAN, 2007. 403 p.

5. Kravchenko A.V., Gnatyuk E.P., Kuznetsov O.L. Rasprostranenie i vstrechaemost sosudistykh rasteniy po floristicheskim rayonam Karelii. Petrozavodsk: KarNTs RAN, 2000. 76 p.

6. Kravchenko A.V., Kuznetsov O.L. Izmeneniya v spiske sosudistykh rasteniy v novoy redaktsii Krasnoy knigi Respubliki Kareliya // Trudy KarNTs RAN. Petrozavodsk, 2009. no. 1. pp. 7–20.

7. Kravchenko A.V., Maksimov A.I., Maksimova T.A., Fadeeva M.A. Materialy k flore pamyatnikov prirody Vologodskoy oblasti // Trudy KarNTs RAN. Ser. Biogeografiya. Petrozavodsk, 2008. Vyp. 14. pp. 32–42.

8. Kravchenko A.V., Fadeeva M.A. Novye i redkie vidy sosudistykh rasteniy dlya Vologodskoy oblasti // Bot. zhurn. 2013. T. 98, no. 11. pp. 1441–1446.

9. Kravchenko A.V., Fadeeva M.A. O flore goroda Vytegra poseleniya s polnostyu transformirovannymi chelovekom mestoobitaniyami // Flora i fauna severnykh gorodov: Sb. st. mezhdunar. nauch.-prakt. konf. 24–26 aprelya 2008 g. Murmansk: MGPU, 2008. pp. 8–11.

10. Krasnaya kniga Vologodskoy oblasti. T. 2. Rasteniya i griby / Otv. red. G.Yu. Konechnaya, T.A. Suslova. Vologda: VGPU; izd-vo «Rus», 2004. 359 p.

11. Levashov A.N. Zelyenyy mir v krayu golubykh ozyer // Vytegra: kraeved. al'manakh. Vologda: VGPU, izd-vo «Rus», 2005. Vyp. 3. pp. 298–318.

12. Orlova N.I. Konspekt flory Vologodskoy oblasti. Vysshie rasteniya. // Tr. S.-Peterb. o-va estestvoispytateley. SPb.: Izd-vo «Alga-Fond», 1993. T. 77, vyp. 3. 262 p.

13. Osnovnye terminy i ponyatiya, ispolzuemye pri izuchenii adventivnoy i sinantropnoy flory [Elektronnyy resurs] // Sayt Tolyattinskogo otdeleniya RBO. Rezhim dostupa: https://sites.google.com/site/tltrbo/home/forum/glossarij, svobodnyy [data obrashcheniya: 03.07.14].

14. Panasenko N.N. Rasteniya-«transformery»: priznaki i osobennosti vydeleniya // Vestnik Udmurtskogo un-ta. Ser. 6: Biologiya. Nauki o Zemle. 2013. Vyp. 2. pp. 17–22.

15. Panasenko N.N., Senator S.A. Soveshchanie po problemam ispolzovaniya terminov pri izuchenii adventivnoy i sinantropnoy flory (Tolyatti, 15–16 marta, 2013) // Flora foliumii: gazeta Tolyattinskogo otd-niya RBO. 2013. no. 10(74). p. 18.

16. Pervushkin V.I. Uchitelskaya sreda kak istochnik formirovaniya kraevedcheskikh kadrov v rossiyskikh guberniyakh vo vtoroy polovine XIX nachale KhKh v. // Integratsiya obrazovaniya. 2006. no. 4(45). pp. 119–122.

17. Programma 56–y nauchnoy studencheskoy konferentsii (12–16 aprelya 2004 goda). Petrozavodsk: Izd-vo PetrGU, 2004. 100 p.

18. Programma 57–y nauchnoy studencheskoy konferentsii, posvyashchyennoy 65–letiyu Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta (12–15 aprelya 2005 goda). Petrozavodsk: Izd-vo PetrGU, 2005. 108 p.

19. Toyvonen I.M., Vaskina I.Yu. Flora sosudistykh rasteniy g. Vytegra Vologodskoy oblasti // Bioraznoobrazie, okhrana i ratsionalnoe ispolzovanie rastitelnykh resursov Severa: materialy XI Perfilevskikh nauch. chteniy, posvyashch. 125–letiyu so dnya rozhdeniya I.A. Perfileva (1882–1942). Arkhangelsk, 23–25 maya 2007 g. Arkhangelsk: AGTU, 2007. Ch. 1. pp. 145–149.

20. Toyvonen I.M., Vaskina I.Y. Kharakteristika rastitelnosti g. Vytegra (Vologodskoy oblasti) // Aktual'nye problemy geobotaniki. III Vserossiyskaya shk.-konf. Petrozavodsk: KarNTs RAN, 2007. Ch. II. pp. 235–238.

21. Filimonov A.V. Aunovskiy Vladimir Aleksandrovich // Pskovskiy biograficheskiy slovar. Pskov: PGPI, 2002. pp. 30.

22. Filippov D.A. Struktura i dinamika ekosistem poymennykh bolot basseyna Onezhskogo ozera (Vologodskaya oblast): dis. … kand. biol. nauk. Vologda, 2008. 219 p.

23. Filippov D.A., Boychuk M.A. K flore mkhov bolot basseyna Onezhskogo ozera v predelakh Vologodskoy oblasti // Bot. zhurn. 2008. T. 93, no. 4. pp. 553–561.

24. Tsvelyev N.N. Opredelitel sosudistykh rasteniy Severo-Zapadnoy Rossii (Leningradskaya, Pskovskaya i Novgorodskaya oblasti). SPb.: Izd-vo SPKhFA, 2000. 781 p.

25. Shrenk A.I. Puteshestvie k severo-vostoku Evropeyskoy Rossii cherez tundry samoedov k severnym Uralskim goram, predprinyatoe po vysochayshemu poveleniyu v 1837 g.: per. s nem. yaz. SPb.: Tip. Grigoriya Trusova, 1855. [4], 655 p.

26. Ahti T., Boychuk M. The botanical journeys of A.K. Cajander and J. I. Lindroth to Karelia and Onega River in 1898 and 1899, with a list of their bryophyte and lichen collections // Norrlinia. Helsinki, 2006. Vol. 14. pp. 1–65.

27. Heracleum mantegazzianum, Heracleum sosnowskyi and Heracleum persicum // EPPO Bulletin. 2009. Vol. 39, no. 3. pp. 489–499.

28. Ericsson S. The microspecies of the Ranunculus auricomus complex treated at the species level // Annales Botanici Fennici. 1992. Vol. 29, no. 2. pp. 123–158.

29. Fagerstrom L. Neue sippen des Ranunculus auricomus-komplexes aus der Sowjetunion // Acta Societatis pro Fauna et Flora Fennica. 1967. Vol. 79, no. 2. pp. 1–15.

30. Nielsen C., Ravn H.P., Nentwig W., Wade M. (eds.) The giant hogweed best practice manual. Guidelines for the management and control of an invasive weed in Europe. Hoersholm: Forest & Landscape Denmark, 2005. 44 p.

31. Schrenk A.G. Reise nach dem Nordosten des europaischen Russlands, durch die Tundren der Samojeden, zum Arktischen Uralberge, auf allerhochsten Befehl fur den Kaiserlichen Botanischen Garten zu St. Petersburg im Jahre 1837 ausgefuhrt. Band I. Dorpat: Heinrich Laakmann, 1848. XLIV+730 p.

32. Sortland A.B. The genus Heracleum in Murmansk oblast. A preliminary study // XII Moskovskoe soveshch. po filogenii rasteniy, posvyashch. 250–letiyu so dnya rozhdeniya Georga-Frantsa Gofmana: materialy (Moskva, 2–7 fevralya 2010 g.). M.: Tov-vo nauch. izd. KMK, 2010. pp. 88–91.

УДК 372.851

КОМПЕТЕНТНОСТНЫЕ ЗАДАЧИ ПО ТЕОРИИ ВЕРОЯТНОСТЕЙ КАК СРЕДСТВО ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ БУДУЩЕГО ЭКОНОМИСТА

Григорян М.Э., Болдыревский П.Б.

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, e-mail: mara.manushak@mail.ru

Переход на компетентностно-ориентированное образование заключается в требованиях формировать в результате обучения как профессиональные, так и общекультурные компетенции, значимые не только в будущей профессиональной деятельности, но и в общесоциальной адаптации. Некоторые из этих требований успешно можно формировать, включая в содержание образования компетентностные задачи. В статье приведены сведения, которые иллюстрируют возможности включения компетентностных задач в процесс обучения теории вероятностей и математической статистики студентов экономических специальностей вузов.

Ключевые слова: компетентностный подход, компетентностная задача, теория вероятностей и математическая статистика, история развития теории вероятностей

COMPETENCE-BASED PROBABILITY THEORY PROBLEMS AS A WAY OF FORMING PROFESSIONAL COMPETENCE OF ECONOMICS STUDENTS

Grigoryan M.E., Boldyrevsky P.B.

Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, e-mail: mara.manushak@mail.ru

The current process of transition to competence-oriented education includes the emerging requirements to develop professional and cultural competences as a learning outcome. Those competences play an important role in future professional work and social adaptation. Some of them cannot be realized unless competence-oriented problems are part and parcel of the learning process. This article describes forms, means, ways, and methods, which are aimed at incorporating competence-oriented problems into probability theory teaching. The material presented here can be used in probability theory classes for Economics students. What is more, it tends to promote the development of general and professional competencies of the students.

Keywords: competency based approach, competence-oriented task, probability theory and mathematical statistics, the history of probability theory

Цели обучения в современных федеральных государственных образовательных стандартах сформулированы в терминах компетенций, формируемых у студентов в результате изучения той или иной дисциплины и всего образовательного цикла. Переход на компетентностно-ориентированное образование заключается в требованиях формировать в результате обучения как профессиональные, так и общекультурные компетенции, значимые не только в будущей профессиональной деятельности, но и в общесоциальной адаптации. Удобным средством достижения результативности в формировании общекультурных и профессиональных компетенций являются компетентностные задачи.

Болотов В.А. определяет компетентностно-ориентированное задание как задание, которое требует использования знаний за пределами учебной ситуации, организует деятельность учащегося, а не требует воспроизведения им информации или отдельных действий [1].

Теория вероятностей как учебная дисциплина является одним из базовых курсов в системе высшего экономического образования, так как практически все экономические показатели являются по своей сути случайными величинами и их реализация должна рассматриваться в условиях риска и неопределенности [2].

Большинство учебных пособий по теории вероятностей, опубликованных в нашей стране, содержат мало компетентностных задач, либо эти примеры имеют однобокую (например, военную) тематику. Однако, для эффективного использования на практике полученных теоретических знаний студент должен уметь самостоятельно строить математические модели для конкретных прикладных задач.

Таким образом, анализ литературных источников по проблеме исследования позволяет сделать вывод о том, что компетентностные задачи обладают богатейшим потенциалом для формирования некоторых компетенций, необходимых каждому специалисту, однако проблема их включения в процесс обучения теории вероятностей разработана недостаточно.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что в процессе обучения студентов теории вероятностей в настоящее время имеется следующее противоречие:

между существующими потенциальными возможностями компетентностных задач в формировании общекультурных и профессиональных компетенций студентов и недостаточной разработанностью технологии их включения в процесс обучения теории вероятностей. Сформулированное противоречие определяет цель исследования, которая состоит в разработке научно обоснованных методических рекомендаций по обучению студентов теории вероятностей. В основу исследования положена гипотеза о том, что включение компетентностных задач в процесс обучения теории вероятностей является необходимым условием успешного формирования общекультурных и профессиональных компетенций, отраженных в требованиях высшего профессионального образования.

Для проверки выдвинутой гипотезы использовался комплекс взаимодополняющих методов: теоретический анализ философской, психолого-педагогической, методической и исторической литературы по теме исследования, государственных стандартов высшего профессионального образования, учебных пособий; педагогический эксперимент по апробации и коррекции разработанной методики, в ходе которого использовались педагогическое наблюдение, беседы с преподавателями и студентами, проводились лекции, практические занятия по дисциплине «Теория вероятностей и математическая статистика».

Теоретические аспекты применения компетентностных задач

Под компетентностными задачами, рассматриваемыми при изучении математики, понимают задачи, целью решения которых является разрешение стандартной или нестандартной ситуации (предметной, межпредметной, практической) посредством нахождения соответствующего способа с обязательным использованием предметных (математических) знаний [8].

Харитонова О.В. и Павлова Л.В. выделяют следующие виды компетентностных задач: предметные, межпредметные и практические [8]. Для краткости приведем их в табл. 1.

Материалы и методы исследования

Приведем несколько примеров компетентностных задач в процессе изучения теории вероятностей.

Предметные компетентностные задачи.

Задача 1. Внутрь круга радиуса R наудачу брошена точка. Найти вероятность того, что точка окажется внутри вписанного в круг:

а) квадрата;

б) правильного треугольника.

Предполагается, что вероятность попадания точки в часть круга пропорциональна площади этой части и не зависит от ее расположения относительно круга [4].

Задача 2. Ребро куба x измерено приближенно, причем $a \le x \le b$. Рассматривая ребро куба как случайную величину X, распределенную равномерно в интервале (a, b) найти математическое ожидание и дисперсию объема куба [4].

Данные задачи соответствует следующим характеристическим особенностям компетентностной задачи: условие задачи сформулировано как математическая ситуация, для разрешения которой используются знания, на которые нет явного указания в тексте задачи (формулы площадей и объемов из геометрии, вычисление интегралов из математического анализа); эти задачи могут быть использованы при решении других задач. Следовательно, в результате работы с такими задачами студент будет владеть культурой мышления и способностью к обобщению, анализу, восприятию информации.

Таблица 1

Виды компетентностных задач

Вид	Предметные	Межпредметные	Практические
Условия задачи	Предметная ситуация на языке математики.	Ситуация на языке одной из предметных областей с явным или неявным использованием языка другой предметной области.	Практическая ситуация. Данные в задаче не должны быть оторваны от реальности и должны соответствовать действительности.
Решение	1) Установление и использование широкого спектра связей математического содержания, изучаемого в разных разделах математики. 2) Конструирование способа решения путем объединения уже известных способов.	1) Применение знаний из соответствующих областей. 2) Исследование условия с точки зрения выделенных предметных областей, а также поиск недостающих данных.	1) Применение знаний из разных предметных областей. 2) Применение знаний приобретенных из повседневного опыта учащихся. 3) Поиск недостающих данных.
Результат	Может быть использован при решении других задач по математике.	Может быть использован при решении других задач из других предметных областей.	Должен быть значим для учащихся, т.е. должна быть указана его область применения.

Межпредметные компетентностные задачи.

Задача 3. В момент закрытия биржи значение индекса активности было равно 9246 пунктам. На следующий день ожидается подъем в среднем на 4 пункта со средним квадратичным отклонением 115 пунктов. Предполагая, что величина индекса имеет нормальное распределение, найдите вероятность того, что на следующий день будет наблюдаться:

а) снижение индекса активности;

б) повышение индекса активности более чем на 50 пунктов;

в) повышение индекса активности более чем на 100 пунктов;

г) снижение индекса активности более чем на 150 пунктов;

д) колебание, превышающее 200 пунктов в любую сторону. [3]

Подобные задачи способствуют развитию исследовательских умений: анализа (выявления проблем, сбора информации), обобщения. Условие задачи сформулировано как экономическая ситуация, для разрешения которой используются знания из экономики. В результате работы с такими задачами студент способен понимать и анализировать экономические проблемы; осознает социальную значимость своей будущей профессии, обладает высокой мотивацией к выполнению профессиональной деятельности; способен осуществлять сбор, анализ и обработку данных, необходимых для решения поставленных экономических задач.

Практические компетентностные задачи.

Практическая компетентностная задача может стать темой для проектной работы. Основой для таких задач могут служить самые разнообразные источники: текст и вопросы из учебника, дополнительная литература, научно-популярные статьи, история математики, проблемы реальной жизни и т.п. Приведем две темы проектно-исследовательских работ с использованием компетентностных задач по теории вероятностей.

Метод проектов предполагает решение какой-то проблемы, противоречия, парадокса. История развития теории вероятностей полна интересных парадоксов. В качестве тем проектов можно предложить студентам парадоксы теории вероятностей, различные попытки их решения, установление связей парадокса с окружающей действительностью, его влияния на развитие наук и их приложений [5].

Задача 4. Санкт-Петербургский парадокс и его значение для экономической теории. Единичное испытание в петербургской игре состоит в бросании правильной монеты до тех пор, пока не выпадет решка; если это произойдет при n-м бросании, игрок получает 2^n долларов из банка. Таким образом, с каждым бросанием выигрыш удваивается. Вопрос в следующем: сколько следует заплатить игроку за участие в игре, чтобы игра стала безобидной? Безобидность петербургской игры рассматривается в классическом смысле: среднее значение (или математическое ожидание) чистого выигрыша должно быть равно 0. Однако, как ни удивительно, это естественное требование невыполнимо, какую бы (конечную) сумму денег игрок ни заплатил [9].

В качестве связи парадокса с другими науками можно предложить студентам разобраться в связи между данным парадоксом и теорией ожидаемой полезности.

При выборе темы для проектов соблюдается главный педагогический принцип: как можно полнее учесть интересы студентов, как можно ближе подойти к волнующим их проблемам, подобрать сложную, но посильную им задачу, способствующую развитию. Поэтому студентам нужно предложить разные темы для проектных работ.

Задача 5. Предполагается открыть новое кафе в черте города. Проанализируйте два района города, выясните:

1) шансы получить место для него в одном из двух районов;

2) шансы успеха проекта.

Как можно оценить те и другие шансы? Составьте соответствующий бизнес-план проекта.

Метод проектов предполагает самостоятельное приобретение недостающих знаний из разных источников, развитие умений пользоваться этими знаниями для решения новых познавательных и практических задач, развитие способности применять знания к жизненным ситуациям. Подобные задачи способствуют формированию компетенции принимать решения в стандартных и нестандартных ситуациях и нести за них ответственность. Работа над проектом позволит студентам организовывать собственную деятельность, выбирать типовые методы и способы выполнения задач, оценивать их эффективность и качество, самостоятельно определять задачи личностного развития, заниматься самообразованием. Работая над проектом в малых группах, студенты учатся работать в коллективе и в команде, а это в свою очередь создает условия для формирования умений продуктивно общаться и взаимодействовать в процессе совместной деятельности, учитывать позиции коллег, эффективно разрешать конфликты, брать на себя ответственность за работу членов команды [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Разработанные методические рекомендации прошли опытную проверку. Опытно-экспериментальной базой исследования были две группы: контрольная (группа 1) и экспериментальная (группа 2) студентов второго курса, обучающихся по специальности «Экономика» (080100) в институте экономики и предпринимательства Нижегородского государственного университета.

На начальном этапе обучающего эксперимента изучалось состояние математической подготовки студентов выбранных групп. Была проведена контрольная работа по дисциплине «Элементы высшей математики». В экспериментальной группе занятия по теории вероятностей были организованы по специальной методике, которая включает в себя компетентностные задачи трех видов: предметные, межпредметные и практические. По окончании изучения дисциплины была проведена контрольная работа по теории вероятностей как в экспериментальной, так и в контрольной группах. Данные количественного анализа контрольных работ приведены в табл. 2.

Данные (оценки) измерены в порядковой шкале. Поэтому для определения соответствия между данными контрольной и экспериментальной групп до проведения эксперимента и различий между данными контрольной и экспериментальной групп после проведения эксперимента целесообразно воспользоваться критерием однородности χ^2, эмпирическое значение $\chi^2_{эмп}$ которого вычисляется по формуле

$$\chi^2_{эмп} = N \cdot M \cdot \sum_{i=1}^{L} \frac{\left(\frac{n_i}{N} - \frac{m_i}{M}\right)^2}{n_i + m_i}.$$

N – количество человек в экспериментальной группе, M – количество человек в контрольной группе, n_i – число членов экспериментальной группы, получивших i-й балл, m_i – число членов контрольной группы, получивших i-й балл, $L = 3$ (минимальный, общий, продвинутый) [7].

Для $L = 3$ критическое (табличное) значение $\chi^2_{0,05} = 5,99$ (для уровня значимости 0,05). Посчитаем $\chi^2_{эмп}$ до и после проведения эксперимента: если $\chi^2_{эмп} > \chi^2_{0,05}$, то можно сделать вывод о том, что достоверность различий характеристик сравниваемых выборок составляет 95 %; если $\chi^2_{эмп} \leq \chi^2_{0,05}$, то можно сделать вывод о том, что характеристики сравниваемых выборок совпадают с уровнем значимости 0,05. Эмпирические значения критерия χ^2 для полученных данных приведены в табл. 3.

Выводы

Итак, можно сделать следующие выводы:

1) характеристики всех сравниваемых выборок, кроме экспериментальной и контрольной групп, после окончания эксперимента, совпадают с уровнем значимости 0,05. Значит, выбранные группы равноценны по уровню математической подготовки.

2) так как $\chi^2_{эмп} = 6,02$, а $6,02 > 5,99$, то достоверность различий характеристик экспериментальной и контрольной групп после окончания эксперимента составляет 95 %.

Начальные (до начала эксперимента) состояния экспериментальной и контрольной групп совпадают, а конечные (после проведения эксперимента) – различаются. Следовательно, можно сделать вывод, что эффект изменений обусловлен именно применением экспериментальной методики обучения. А значит, выдвинутая гипотеза о том, что если обучение студентов теории вероятностей и математической статистике реализовать на основе использования специальной методики, которая включает в себя компетентностные задачи, то это будет способствовать более успешному формированию компетенций будущего специалиста, верна.

Таблица 2

Анализ контрольных работ

Группа \ Работа	Контрольная работа по дисциплине «Элементы высшей математики»				Контрольная работа по дисциплине «Теория вероятностей и математическая статистика»			
	Оценка				Оценка			
	5	4	3	2	5	4	3	2
Контрольная группа (1)	5	12	10	–	4	10	13	–
Экспериментальная группа (2)	4	11	9	–	10	9	5	–

Таблица 3

Эмпирические значения критерия χ^2 для полученных данных

		до начала эксперимента		после окончания эксперимента	
		Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
до начала эксперимента	Группа 1	0,00	0,03	0,68	3,60
	Группа 2	0,03	0,00	0,60	3,91
после окончания эксперимента	Группа 1	0,68	0,60	0,00	6,02
	Группа 2	3,60	3,91	6,02	0,00

Список литературы

1. Болотов В.А., Сериков В.В. Компетентностная модель: от идеи к образовательной программе // Педагогика. – 2003. – № 10. – С. 8–14.

2. Болдыревский П.Б. Основные элементы системы управления рисками промышленных предприятий // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2013. – № 3 (3). – С. 31–34.

3. Бродский Я.С. Статистика. Вероятность комбинаторика. – М.: ООО Изадательство Мир и образование, 2008. – 544 с.

4. Гмурман В.Е. Руководство к решению задач по теории вероятностей и математической статистике: Учеб. пособие для студентов втузов. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. школа, 1979. – 400 с.

5. Григорян М.Э. Дидактические функции истории математики // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 11–2. – С. 84–86.

6. Григорян М.Э. Роль истории развития теории вероятностей в формировании общих и профессиональных компетенций студентов среднего профессионального образования // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. – 2014. – № 3. – С. 156–161.

7. Новиков Д.А. Статистические методы в педагогических исследованиях (типовые случаи). – М.: МЗ-Пресс, 2004. – 67 с.

8. Павлова Л.В. Познавательные компетентностные задачи как средство формирования предметно-профессиональной компетентности будущего учителя математики // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. – 2009. – № 113. – С. 169–174.

9. Секей Г. Парадоксы в теории вероятностей и математической статистике / Под редакцией В.В. Сазонова. – М.: Мир, 1990. – 240 с.

References

1. Bolotov V.A., Serikov V.V. Kompetentnostnaja model': ot idei k obrazovatel'noj programme // Pedagogika. 2003. no. 10. pp. 8–14.

2. Boldyrevskij P.B. Osnovnye jelementy sistemy upravlenija riskami promyshlennyh predprijatij // Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. 2013. no. 3 (3). pp. 31–34.

3. Brodskij Ja.S. Statistika. Verojatnost' kombinatorika. M.: OOO Izadatel'stvo Mir i obrazovanie, 2008. 544 p.

4. Gmurman V.E. Rukovodstvo k resheniju zadach po teorii verojatnostej i matematicheskoj statistike: Ucheb. posobie dlja studentov vtuzov. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Vyssh. shkola, 1979. 400 p.

5. Grigorjan M.Je. Didakticheskie funkcii istorii matematiki // Uspehi sovremennogo estestvoznanija. 2014. no. 11–2. pp. 84–86.

6. Grigorjan M.Je. Rol' istorii razvitija teorii verojatnostej v formirovanii obshhih i professional'nyh kompetencij studentov srednego professional'nogo obrazovanija // Gumanitarnye, social'no-jekonomicheskie i obshhestvennye nauki. 2014. no. 3. pp. 156–161.

7. Novikov D.A. Statisticheskie metody v pedagogicheskih issledovanijah (tipovye sluchai). M.: MZ-Press, 2004. 67 p.

8. Pavlova L.V. Poznavatel'nye kompetentnostnye zadachi kak sredstvo formirovanija predmetno-professional'noj kompetentnosti budushhego uchitelja matematiki // Izvestija Rossijskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gercena. 2009. no. 113. pp. 169–174.

9. Sekej G. Paradoksy v teorii verojatnostej i matematicheskoj statistike / Pod redakciej V.V. Sazonova. M.: Mir, 1990. 240 p.

УДК 159.99

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ПРОФОРИЕНТАЦИОННОЙ РАБОТЫ В КАЗАХСТАНЕ

[1]Давлетова А.А., [2]Бейсембаев Г.Б.

[1]Университет Кайнар, Казахстан, e-mail: Akmaral-da@mail.ru;

[2]Международный центр образования «EDTECH-KZ», Казахстан, e-mail: ganibey@bk.ru

В статье дается краткий обзор исторического развития профориентационной работы в Казахстане. Истоки проблемы профессиональной ориентации личности следует искать в недрах философии, социологии, педагогики и психологи, которые с давних времен были известны как науки, занимающиеся осмыслением жизни, поиском ответов на вопросы о цели существования человека, его роли и месте в обществе, подготовке к осуществлению своего назначения в жизни. Теоретические и практические аспекты проблемы профориентационной работы со школьниками и молодежью всегда занимали важное место в исследованиях ученых.

Ключевые слова: личность, профориентационная работа, исследователи, современники

FORMATION AND DEVELOPMENT IN KAZAKHSTUIDANCE WORK

[1]Davletova A.A., [2]Beisembaev G.B.

[1]University Kainar, Kazakhstan, e-mail: Akmaral-da@mail.ru;

[2]International Education Center «EDTECH-KZ», Kazakhstan, e-mail: ganibey@bk.ru

The article provides a brief overview of the historical development of vocational guidance work in Kazakhstan. The origins of the problem of professional orientation of the person to be found in the depths of philosophy, sociology, pedagogy and psychology, which has long been known as a science dealing with a meaningful life, find answers to questions about the purpose of human existence, its role and place in society, preparations for the implementation of its purpose in life. Theoretical and practical aspects of vocational guidance work with students and young people have always occupied an important place in the research scientists.

Keywords: personality, vocational guidance work, researchers, contemporaries

Проблема профессиональной ориентации личности в условиях динамично развивающегося Казахстанского общества имеет особую актуальность, как отмечает Глава государства Назарбаев Н.А.: «У нас в стране есть работа, и каждый желающий может ее найти. Более того, у нас каждый имеет возможность сам создать себе работу, позаботиться о себе. Это наше большое достижение» [7, с. 7]. Так обстоят дела сегодня, но в этой статье нам бы хотелось воспользоваться архивными материалами и сделать мини-обзор истоков проблемы профориентационной работы в нашей стране.

Истоки проблемы профессиональной ориентации личности следует искать в недрах философии, социологии, педагогики и психологи, которые с давних времен были известны как науки, занимающиеся осмыслением жизни, поиском ответов на вопросы о цели существования человека, его роли и месте в обществе, подготовке к осуществлению своего назначения в жизни.

Еще великий мыслитель Аль-Фараби (870–950 гг.) в своих трактатах «Указание пути к счастью», «Большая книга о музыке» обращает внимание читателей на психолого-педагогические аспекты обучения и воспитания. Вызывают особый интерес доступность, системность и прочность приобретеамых знаний, развитие интеллекта, характер, формирование способностей детей, которые они смогут применять в будущей профессиоанльной деятельности [3].

Трактаты Ю. Баласагунского «Кудагу білім», М. Кашкаридского «Дивани лугат аттурк», А. Юцагидского «Ақиқат сыйы» (XI–XII вв.), где говорится о приемах психолого-педагогической работы по определению профессиональных склонностей ученика, внесли неоценимый вклад в сокровищницу мировой цивилизации, состовляющую общечеловеческую, этико-филосовскую культуру народов Центральной Азии [2].

На территории Казахстана проведение административных реформ в 1867–1868 и 1891 гг. создало благоприятные условия для развития просвещения, школьного образования и профориентационной работы. До 60-х гг. в основном функционировали медресе, где готовили кадры для мечетей и суда, а также мектебы, обучавшие детей основам религии. Это были застывшие организации, принимавшие на обучение детей, родители которых договаривались с наставниками по принципу: «Мясо ваше, кости наши», подразумевавшему безоговорочное подчинение учеников [3].

На рубеже XIX–XX вв. Была проведена реформа под названием «джадизм», где уделялось особое внимание подготовке кадров для работы с детьми состоятельных родите-

лей, которые впоследствии занимали руководящие посты [8].

Нельзя недооценивать вклад в развитие психолого-педагогической мысли и профориентационной работы великого казахского мыслителя А. Кунанбаева (1845–1904). Во всех своих высказываниях, обращенных к подрастающему поколению, Абай выражал основную мысль: «Процесс овладения знаниями или искусством какого-нибудь ремесла – высшее благо, для овладения чего необходим живой ум, сильная воля и благородные стремления» [6. с. 27].

В своих трудах один из первых Казахстанских педагогов И. Алтынсарин (1841–1889) всю образовательную систему рассматривал как процесс формирования личности для дальнейшего ее профессионального роста. Эти положения нашли свое отражение в его знаменательном труде «Вопросы общественной психологии» [3].

В первое десятилетие XX в. в Казахстане получает распространение течение «за новый метод», одним из основных принципов работы которого был «Нашим детям нужны лучшие наставники для освоения новых профессий». Оно было связано с развитием торговых отношений с Россией. Это течение получило поддержку со стороны некоторых мулл и муаллимов (учителей), получивших образование в «новометодных» мектебах и медресе Казани, Оренбурга и других городов Поволжья и Урала» [4].

Психолого-педагогическое обеспечение процесса образования и профориентационной работы в нашей стране прошло несколько этапов развития. Первые попытки практического применения психолого-педагогических знаний в профориентации детей и молодежи предпринимались на рубеже XIX и XX веков. В то время получила развитие педология – наука о развивающемся, растущем человеке, охватывающая все его биолого-социальные отличия. В 20–30 гг. прошлого столетия психологическое и педологическое обеспечение всего образовательного процесса получило широкое распространение. В практику образования внедрились различные психологические тесты, на их основе делались заключения об уровне умственного развития школьников, о переводе их в специальные школы, о профессиях, которые им необходимо выбрать и т.д. В 1916 году постановлением ЦК ВКП (б) «О педологических извращениях в системе Наркомпроса» все работы по психологическому обеспечению процесса профориентации учащихся были прекращены. На большой период времени остановилось развитие следующих психологических областей: возрастная психология, психодиагностика, практическая психология, психология труда и т.д. [2].

В 1923 в Ташкенте выходит книга П.Н. Архангельского «Психологические исследования в школе», где даются подробные психологические характеристики познавательным процессам детей и описываются приемы психолого-педагогического влияния на развитие способностей учеников и их дальнейшую профессиональную ориентацию. Психолог Струминский В.Я. в Оренбурге опубликовал свой труд «Настольная книга для работников просвещения трудовой школы» и учебник «Психология» для средних специальных учебных заведений, где отмечал важность профессионально ориентированного образования [8].

Формирование системы профориентации, повышения квалификации и переподготовки профессиональных кадров в нашей стране относят к началу XX в. Именно в этот период были выработаны основные принципы ее построения. Первая дискуссия проводилась на страницах журнала «Қазақстан мектебі» и брошюры «Трудовая школа» (1925 г.).

В 1926 году была опубликована книга Ж. Айтмауытова «Психология и выбор профессии», где дается анализ работы психолога с детьми. «Способности к искусству не формируются в процессе жизни, обучения и деятельности. Человек появляется на свет с врожденными способностями к искусству» [1. с. 37].

В 30-х гг. XX в. работа по профориентации, повышению квалификации и переподготовке профессиональных кадров значительно усилилась. Примером исторического развития профориентации и системы повышения квалификации кадров в Казахстане может служить деятельность крупнейшего Республиканского Института школ (впоследствии Казахский научно-исследовательский институт педагогики им. И. Алтынсарина). Здесь проводилась большая работа, связанная с подготовкой и выпуском учебников и программ для школ и методических разработок для профориентации молодежи. Кроме того, были организованы краткосрочные курсы, различные по тематике и продолжительности. Они обеспечивали дифференцированный подход к профессиональному обучению. Складывались определенные системы по типам и видам образовательных учреждений. Совершенствовались старые апробированные формы учебы кадров, появились

новые – «Школы передового опыта», «Дни открытых дверей», «Школы молодого специалиста», срочно входили в практику работы предприятий кустовые семинары.

Т.Т. Тажибаев был избран действительным членом (академик) АН Казахской ССР по специальности «Психология и педагогика» в 1954 году. В сентябре 1958 года учреждено Казахстанское отделение Общества психологов СССР, где впервые с научной точки зрения рассматривались вопросы профориентационной работы с молодежью.

Один их выдающихся психологов Казахстана Муканов М.М. в своем труде «Выявление и развитие способностей у детей» (1960) особое внимание уделял дальнейшему профессиональному применению способностей учащихся.

В середине 60-годов XX века возобновились исследования в таких областях психологии, как возрастная, практическая психология и психодиагностика, результаты исследований которых начали применяться в школе. В порядке эксперимента в системе народного образования начали работать психологи – сотрудники научно-исследовательских институтов, преподаватели вузов, проводившее в ПТУ и школах психолого-педагогические исследования профориентации учащихся, а также студенты, проходившие практику. Во время первого Республиканского семинара по педагогике, психологии и методике обучения, проходившем в 1966 году в Алма-Ате, подробно рассматривались проблемы профессиональной диагностики и ориентации старшеклассников на трудовую деятельность [4].

Академия педагогических наук под руководством Даринского А.В. в 1970 году начала изучать профориентацию и непрерывное образование взрослых. Пригожин И., Князева Е., Жанабаев З. исследовали влияние врожденных способностей на успешное выполнение трудовой деятельности. Психолого-педагогическим аспектам теории и практики в профессиональной ориентации и подготовке будущих специалистов особое внимание уделяли Казахстанские ученые Хмель Н.Д., Бейсенбаева А.А., Шерьзданова К.Т., Каргин С.Т., Жанпеисова К.К. и др.

2000 год – выход на казахском языке книги К.Б. Жарикбаева «Введение в психологию» для средней школы, где автор дает характеристику основных аспектов профориентационной работы психолога с учениками.

В числе интересных работ, посвященных профориентационной работе, опубликованных в последнее время, следует упомянуть труды Казахстанских ученых: С.М. Джакупова, М.А. Перленбетова, А.П. Сейтешова, Умбетовой Ж.О., Жексенбаевой У.Б., Сатовой А.К., Мадалиевой З.Б., Ж. Туркпенулы и др.

Новые тенденции в развитии Казахстанского общества выдвинули проблему профориентации детей и молодежи в число приоритетных политических задач. О необходимости совершенствования системы профориентационной работой и трудоустройства молодежи говорится в «Концепции государственной молодежной политики до 2020 года Республики Казахстан»: «Ни один сегмент молодежи не должен остаться вне государственной политики занятости. Здесь ключевая задача власти – трудоустройство каждого молодого гражданина, полная занятость молодых Казахстанцев» [7].

Таким образом, теоретические и практические аспекты проблемы профориентационной работы со школьниками и молодежью всегда занимали важное место в исследованиях ученых.

Список литературы

1. Айтмауытов Ж. «Психология и выбор профессии» – М.: Изд. Народов СССР, 1926. – С. 7.

2. Акажанова А.Т. «Становление и развитие возрастной и педагогической психологии в Казахстане». Автореферат на звание к.п.н. – Алма-Ата, 1989.

3. Давлетова А.А. Основные вехи в истории становления работы с одаренными детьми в психолого-педагогической науке Казахстана. Вестник НАПК. – Алматы, 2010. – № 3–4. – С. 121–128.

4. Жарикбаев К.Б. Развитие психологической мысли в Казахстане (со второй половины XIX в. до наших дней). – Алма-Ата: Казахстан, 1968. – С. 35.

5. Концепция государственной молодежной политики до 2020 года Республики Казахстан. – Астана, 2012.

6. Кунанбаев А. «Слова назидания» – 2-е изд. – Алма-Ата. Жалын, 1982. – С. 131.

7. Послание Президента Республики Казахстан Н. Назарбаева народу Казахстана. 14 декабря 2012 г. – Астана, Акорда, 2012.

8. Сатова А.К. Становление психологической науки и психологического образования в Казахстане. Вестник АГУ им. Абая. – 2013. – № 1 (1). – С. 37–41.

References

1. Ajtmauytov Zh. «Psihologija i vybor professii» M.: Izd. Narodov SSSR, 1926. p.7.

2. Akazhanova A.T. «Stanovlenie i razvitie vozrastnoj i pedagogicheskoj psihologii v Kazahstane». Avtoreferat na zvanie k.p.n. Alma-Ata, 1989.

3. Davletova A.A. osnovnye vehi v istorii stanovlenija raboty s odarennymi det'mi v psihologo-pedagogicheskoj nauke Kazahstana. Vestnik NAPK. Almaty, 2010. no. 3–4. pp. 121–128.

4. Zharikbaev K.B. Razvitie psihologicheskoj mysli v Kazahstane (so vtoroj poloviny XIX v. do nashih dnej). Alma-Ata: Kazahstan, 1968. p. 35.

5. Koncepcija gosudarstvennoj molodezhnoj politiki do 2020 goda Respubliki Kazahstan. Astana, 2012.

6. Kunanbaev A. «Slova nazidanija» 2-e izd. Alma-Ata. Zhalyn, 1982. p. 131.

7. Poslanie Prezidenta Respubliki Kazahstan N. Nazarbaeva narodu Kazahstana. 14 dekabrja 2012 g. Astana, Akorda, 2012.

8. Satova A.K. Stanovlenie psihologicheskoj nauki i psihologicheskogo obrazovanija v Kazahstane. Vestnik AGU im. Abaja. 2013. no. 1 (1). pp. 37–41.

УДК 37.016:51-028.31:81′243

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ МАТЕМАТИКИ ИНОСТРАННЫМ СЛУШАТЕЛЯМ, ОБУЧАЮЩИМСЯ НА НЕРОДНОМ ЯЗЫКЕ

Ефремова О.Н., Глазырина Е.Д.

ФГБОУ ВПО «Национальный Исследовательский Томский политехнический университет», Томск, e-mail: oks-efremova@yandex.ru

Статья посвящена проблеме математической подготовки иностранных слушателей подготовительного отделения. Преподаватели математики и других дисциплин, обучающие иностранных слушателей подготовительного отделения на русском языке, постоянно совершенствуют учебный процесс за счет поиска новых форм и методов организации учебного процесса и самостоятельной работы обучающихся. В статье показано, что предложенная форма организации сотрудничества между преподавателем и иностранными слушателями подготовительного отделения направлена на формирование у обучающихся таких умений, как умение выделять главное, записывать краткий конспект с помощью математической символики, слушать и понимать материал лекции на русском языке. Такие умения необходимы будущим иностранным студентам для успешного обучения в российском вузе в группах совместно с русскими студентами.

Ключевые слова: иностранные слушатели, подготовительное отделение, математика

SOME ASPECTS OF TEACHING MATHEMATICS TO INTERNATIONAL STUDENTS STUDYING IN A NON-NATIVE (RUSSIAN) LANGUAGE

Efremova O.N., Glazyrina E.D.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «National Research Tomsk Polytechnic University», Tomsk, e-mail: oks-efremova@yandex.ru

The article is concerned with mathematical training of foreign students of the preparatory department. Teachers of mathematics and other disciplines, dealing with foreign students of the preparatory department in Russian, constantly improve the learning process by searching for new forms and methods of the educational process and independent work of students. The paper shows that the proposed form of cooperation between the teacher and foreign students of the preparatory department aims at developing students' skills such as the ability to highlight the main ideas, write a brief summary with the help of mathematical symbols, listen and understand the lecture material in Russian. These skills are necessary for future international students for successful studying in the Russian universities in groups, together with Russian students.

Keywords: international students, preparatory division, mathematics

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению доли иностранных студентов, обучающихся в российских вузах. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, это связано с академической мобильностью студентов, которая не только обеспечивает мобильность человеческого капитала в целом, но и способствует повышению доступности, качества и эффективности образования. Во-вторых, стоимость обучения в российских вузах значительно ниже, чем в европейских и американских вузах.

Например, в Томском политехническом университете (ТПУ) в Программе повышения конкурентоспособности [5] планируется, что в ближайшее время доля иностранных студентов с учетом студентов из стран СНГ, обучающихся по основным образовательным программам вуза, достигнет 25 %.

Иностранным слушателям, прошедшим годичный курс обучения на подготовительном отделении вуза, предоставляется возможность претендовать на обучение в ТПУ по основным образовательным программам.

Наряду с увеличением доли иностранных студентов, обучающихся в российских вузах, наблюдается и снижение математической подготовки большинства иностранных слушателей, особенно в том случае, если они обучаются на контрактной основе.

В течение года обучения на подготовительном отделении иностранные слушатели технического профиля должны пройти основной материал на русском языке таких школьных курсов, как русский язык, научный стиль речи, математика, физика, информатика и инженерная графика.

Изучение математики в объеме 156 часов вводится в учебный процесс после двух месяцев изучения русского языка, параллельно с научным стилем речи.

Наш опыт преподавания математики показал, что в последние годы увеличивается количество иностранных слушателей, неспособных запоминать большой объем информации, выделять главное из текста, работать самостоятельно с литературой на русском языке и т.д.

Поэтому преподаватели математики и других дисциплин, обучающие иностранных слушателей подготовительного отделения на русском языке, постоянно совер-

шенствуют учебный процесс за счет поиска новых форм и методов организации учебного процесса и самостоятельной работы обучающихся.

Часть преподавателей при обучении иностранных слушателей используют игровые технологии. С.Ф. Седельникова [6] отмечает, что игровые технологии способствуют быстрому запоминанию определенного объема тематических слов. С.С. Шипилова [8] во время конференц-недели провела контроль текущих знаний по математике в форме игры «Морской бой». Другие исследователи делают упор на визуализацию объектов. Например, Г.В. Кашкан совместно с Н.В. Проваловой и Н.А. Сухаленцевой [4] используют визуальные образы для иллюстрации медицинских метафор при обучении иностранных слушателей медико-биологического профиля.

Наши исследования были направлены на разные формы контроля, на работу в статичных и мигрирующих группах [1], на методику работы с заданиями определенного типа [2], на работу с адаптированными учебными пособиями [3].

Особенность математики заключается в том, что математические формулы, символы, знаки, обозначения для большинства языков мира являются стандартными. Конструкции, используемые при формулировках теорем и математических определений, в целом доступны иностранным слушателям, только начинающим обучаться на русском языке.

Но сложность восприятия математики и других дисциплин заключается в том, что после двух месяцев изучения русского языка постепенно вводятся в учебный процесс все предметы и через месяц иностранные слушатели на занятиях слышат русскую речь по три-четыре пары в день. Поэтому им необходимо время, чтобы научиться слышать речь новых преподавателей, запоминать много новых слов, читать и говорить на неродном языке.

Перечислим основные задачи, которые мы ставили перед собой в ходе обучения математике иностранных слушателей:

– познакомить обучающихся с математическими терминами, определениями, понятиями, символами, знаками и обозначениями, знание которых необходимо им при изучении курса «Высшей математики»;

– научить выделять главное из математического текста, записывать краткий конспект;

– научить записывать математический текст с помощью математических символов.

Решение указанных выше задач направлено на формирование готовности у иностранных слушателей обучаться с первых курсов в потоках совместно с русскими студентами. На подготовительном отделении ТПУ иностранные слушатели обучаются на протяжении 11 лет. До 2014 г. иностранные студенты обучались в ТПУ на I–II курсах в потоках отдельно от русских студентов. Обучение в потоке только с иностранными студентами давало им возможность восполнить словарный запас русских слов, способствовало лучшему пониманию русской речи на лекциях при дальнейшем обучении на старших курсах. Преподаватели, работая с потоками, состоящими только из иностранных студентов, имели возможность медленнее читать лекцию, разъяснять непонятные термины и слова.

Обучение совместно с русскими студентами выбирали только те студенты, которые достаточно свободно владели русским языком. Как правило, это были студенты из Монголии, которые изучали русский язык в школе. Начиная с 2014 года, руководство ТПУ приняло решение – обучать иностранных студентов с первого курса в потоках с русскими студентами.

Поэтому перед преподавателями математики и других естественнонаучных дисциплин встала задача – в короткие сроки (за 6–8 месяцев) научить иностранных слушателей слушать и понимать материал лекции на русском языке, записывать конспект лекций. Е.В. Фетисова [7] в своих исследованиях делала упор на опорные конспекты, мы же делаем упор на самостоятельную работу с учебной литературой.

Рассмотрим методику проведения занятий по математике. Занятие по математике с иностранными слушателями начинается с чтения математического текста и разбора новых слов. На первоначальном этапе обучающимся выдается таблица, в которой записаны новые слова и словосочетания по теме. Домашнее задание заключается в том, что им надо не только запомнить новые слова, но и записать в таблицу перевод новых слов на своем родном языке. Работа над словарем способствует запоминанию не только математических терминов и понятий, но и связывающих слов в математических текстах на русском языке.

Например, у многих иностранных слушателей возникают вопросы по поводу следующих слов: пусть, рассмотрим, возьмем, дана и т.д. Часть слов обучающиеся пытаются перевести дословно, когда как эти слова в математическом смысле не так важны.

Пользуясь переводчиком на родной язык, иностранные слушатели не всегда правильно понимают перевод слов. Так, например, при переводе слова «делится» при изучении понятий делителя и кратного в переводчике на китайский язык отражалось слово «делиться» и приводился пример «делиться радостью». В связи с чем в предложении «Если число делится на 2, то оно чётное» китайские слушатели указали, что в слове «делится» должен быть мягкий знак. Поэтому преподавателю на первоначальном этапе обучения приходится объяснять новые слова, которые несут разные смысловые нагрузки, либо перевод этих слов не соответствует переводу, предоставленному переводчиком.

После изучения двух-трех тем иностранным слушателям выдается незаполненная таблица и предлагается самостоятельно записать новые слова и перевод к ним. Работа над подобным домашним заданием показывает, может ли обучающийся самостоятельно выбрать в тексте новые слова.

После работы иностранных слушателей с таблицей начинается этап работы над конспектом математического текста. С первых занятий по математике преподаватель записывает на доске кратко основную информацию по теме, тем самым демонстрируя, как надо записывать конспект учебного материала. Через две-три темы преподаватель предлагает иностранным слушателям самостоятельно составить конспект по новой теме.

Отметим основные замечания, которые были выявлены при проверке конспектов:

– переписан весь текст, не выделено главное;

– короткий конспект, который не отражает суть темы;

– не указаны примеры.

Поэтому, чтобы иностранный слушатель научился правильно составлять конспект, преподавателю на первоначальном этапе обучения необходимо контролировать работу обучающегося над составлением конспекта. Обсуждение конспекта должно проходить в доброжелательной форме во время практического занятия или индивидуальной консультации с обучающимся.

Чтобы иностранный слушатель мог самостоятельно выделить главное из математического текста и составить конспект, преподаватель, после прочтения математического текста, задает наводящие вопросы. Причем, один вопрос преподаватель задает в разных формах. Например, рассмотрим определение квадратного уравнения.

Определение. Уравнение вида $ax^2 + bx + c = 0$, где a, b, c – некоторые числа, $a \neq 0$, x – неизвестное, называется квадратным уравнением. Числа a, b и c называются коэффициентами квадратного уравнения. Коэффициент c называется свободным членом.

Первый вариант. Преподаватель задает вопрос: какое уравнение называется квадратным?

Второй вариант. Вместо вопроса преподаватель просит обучающихся сформулировать определение квадратного уравнения.

Третий вариант. Преподаватель просит иностранных слушателей самостоятельно придумать вопросы по теме и задать их друг другу.

Ответы на поставленные вопросы помогают обучающимся не только в составлении конспекта, но и в овладении умениями формулировать вопрос на неродном языке, слышать речь не от носителя языка, а от иностранного слушателя.

Таким образом, сотрудничество между преподавателем и иностранными слушателями подготовительного отделения направлено на формирование у обучающихся умения выделять главное, записывать краткий конспект с помощью математической символики, слушать и понимать материал лекции на русском языке.

Наш опыт показал, что большую роль при обучении иностранных слушателей играет и атмосфера на занятии. Иностранные слушатели чувствуют себя комфортнее, если занятие проходит в дружеской атмосфере. Не надо забывать, что иностранные слушатели приезжают из стран, где другая культура, вероисповедание, и даже процесс обучения построен не так, как в России.

В заключение отметим, что обучение иностранных слушателей следует понимать шире, чем просто обучение на неродном языке. Работа современного педагога, обучающего иностранного гражданина подготовительного отделения на неродном языке, всегда будет направлена на создание благоприятных условий для адаптации будущих иностранных студентов к условиям обучения в российских вузах.

Список литературы

1. Ефремова О.Н., Глазырина Е.Д., Нгуен Т. Организация учебной работы с иностранными слушателями подготовительного отделения [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2014 – № 3. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/117-12887 (дата обращения: 18.01.2015).

2. Ефремова О.Н., Глазырина Е.Д., Подберезина Е.И. Специфика преподавания математики иностранным слу-

шателям подготовительного отделения [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/116-12182 (дата обращения: 18.01.2015).

3. Глазырина Е.Д., Ефремова О.Н., Нгуен Т. Пути улучшения организации учебного процесса иностранных студентов в российском вузе [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2014 – № 3. – С. 1–7. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/117-13325 (дата обращения: 18.01.2015).

4. Кашкан Г.В., Провалова Н.В., Сухаленцева Н.А. Роль научной метафоры в формировании предпрофессиональной компетентности у иностранных слушателей [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2014 – № 3. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/117-13212 (дата обращения: 18.01.2015).

5. Программа повышения конкурентоспособности Национального исследовательского Томского политехнического университета среди ведущих мировых научно-образовательных центров [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://tpu.ru/today/programs/viu/ (дата обращения: 18.01.2015).

6. Тябаев А.Е., Седельникова С.Ф. О совершенствовании педагогического инструментария в преподавании учебных дисциплин иностранным слушателям подготовительных отделений вузов (на примере предмета «География») [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2013 – № 6. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/113-11259 (дата обращения: 18.01.2015).

7. Фетисова Е.В. Особенности преподавания математики иностранным студентам, обучающимся на русском языке // Вестник Московского университета. Сер. Педагогическое образование. – М., 2011. – № 1. – С. 71–75.

8. Шипилова (Ломакина) С.С. Использование игровых технологий при проверке знаний иностранных студентов по разделам дисциплины «Высшая математика» [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2014 – № 3. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/117-13293 (дата обращения: 18.01.2015).

References

1. Efremova O.N., Glazyrina E.D., Nguen T. Organizacija uchebnoj raboty s inostrannymi slushateljami podgotovitel'nogo otdelenija [Jelektronnyj resurs] // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2014 no. 3. Rezhim dostupa: http://www.science-education.ru/117-12887 (data obrashhenija: 18.01.2015).

2. Efremova O.N., Glazyrina E.D., Podberezina E.I. Specifika prepodavanija matematiki inostrannym slushateljam podgotovitel'nogo otdelenija [Jelektronnyj resurs] // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2014. no. 2. Rezhim dostupa: http://www.science-education.ru/116-12182 (data obrashhenija: 18.01.2015).

3. Glazyrina E.D., Efremova O.N., Nguen T. Puti uluchshenija organizacii uchebnogo processa inostrannyh studentov v rossijskom vuze [Jelektronnyj resurs] // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2014 no. 3. pp. 1–7. Rezhim dostupa: http://www.science-education.ru/117-13325 (data obrashhenija: 18.01.2015).

4. Kashkan G.V., Provalova N.V., Suhalenceva N.A. Rol' nauchnoj metafory v formirovanii predprofessional'noj kompetentnosti u inostrannyh slushatelej [Jelektronnyj resurs] // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2014 no. 3. Rezhim dostupa: http://www.science-education.ru/117-13212 (data obrashhenija: 18.01.2015).

5. Programma povyshenija konkurentosposobnosti Nacional'nogo issledovatel'skogo Tomskogo politehnicheskogo universiteta sredi vedushhih mirovyh nauchno-obrazovatel'nyh centrov [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: http://tpu.ru/today/programs/viu/ (data obrashhenija: 18.01.2015).

6. Tjabaev A.E., Sedel'nikova S.F. O sovershenstvovanii pedagogicheskogo instrumentarija v prepodavanii uchebnyh disciplin inostrannym slushateljam podgotovitel'nyh otdelenij vuzov (na primere predmeta «Geografija») [Jelektronnyj resurs] // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2013 no. 6. Rezhim dostupa: http://www.science-education.ru/113-11259 (data obrashhenija: 18.01.2015).

7. Fetisova E.V. Osobennosti prepodavanija matematiki inostrannym studentam, obuchajushhimsja na russkom jazyke // Vestnik Moskovskogo universiteta. Ser. Pedagogicheskoe obrazovanie. M., 2011. no. 1. pp. 71–75.

8. Shipilova (Lomakina) S.S. Ispol'zovanie igrovyh tehnologij pri proverke znanij inostrannyh studentov po razdelam discipliny «Vysshaja matematika» [Jelektronnyj resurs] // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2014 no. 3. Rezhim dostupa: http://www.science-education.ru/117-13293 (data obrashhenija: 18.01.2015).

УДК 378.662.147.88:004

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ ОЦЕНКИ И ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ КОМПЕТЕНЦИЙ СТУДЕНТОВ

Замятина О.М., Кобызь Г.В.

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, e-mail: zamyatina@tpu.ru

Работа содержит исследование в сфере образования, оценки компетенций студента на примере программы элитного технического образования Национального исследовательского Томского политехнического университета. Исследование включает сравнительный анализ существующих программных решений для оценки компетенций, обоснование необходимости разработки нового, описание алгоритмов «Расчета компетенций студента» и «Предложения мероприятий на основе интересов студента».

Ключевые слова: компетенция, оценка, студент, сравнительный анализ, система, web-приложение

DEVELOPMENT OF ALGORITHMS FOR EVALUATING AND IMPROVING THE LEVEL OF STUDENT'S COMPETENCE

Zamyatina O.M., Kobyz G.V.

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, e-mail: zamyatina@tpu.ru

The paper includes research in the field of education, assessment of student's competences as an example elite engineering education programme at the National Research Tomsk Polytechnic University. The research includes a comparative analysis of existing software solutions for assessment of competences, justification of the relevance of developing the new solution, description algorithms of the «Assessment of student's competences» and «Offers activities based on student interests».

Keywords: competence, assessment, student, comparative analysis, system, web-application

В последнее десятилетие в России активно внедряется компетентностный подход в образовательной сфере. Дано не одно определение «компетенции» [1–4] и «компетентности» [5–7]. Федеральный образовательный стандарт третьего поколения (ФГОС-3) для вузов регламентирует подход к подготовке специалистов (бакалавров и магистров) именно с точки зрения компетенций.

С одной стороны, преподаватели вуза, разрабатывая рабочие программы дисциплин, достаточно свободно формулируют компетенции, которые студент получит в результате изучения дисциплины и программы обучения в целом.

С другой стороны, до сих пор отсутствует механизм измерения и оценки компетенций студента на выходе дисциплины и/или программы и выявления действий, направленных на развитие компетенций в процессе обучения.

Работа всего исследования посвящена исследованию проблемы оценки компетенций на примере существующих решений, их сравнительному анализу, исследованию подходов, применяемых в них для оценки компетенций, разработке алгоритмов оценки компетенций студента на примере программы элитного технического образования (ЭТО) Национального исследовательского Томского политехнического университета (НИ ТПУ).

В рамках данной работы поставлена цель разработки алгоритмов для системы оценки и повышения уровня компетенций студентов. Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

– провести сравнительный анализ ИТ рынка существующих программных средств и подходов, применяемых в них для оценки компетенций студента. Выделить достоинства и недостатки;

– разработать собственные алгоритмы работы с компетенциями студента.

Решение этих задач ляжет в основу разработки полнофункциональной информационной системы мониторинга, измерения и оценки компетенций.

Описание предметной области

В качестве заказчика такой информационной системы (поиска готового решения или разработки нового) выступили сотрудники, обеспечивающие программу элитного технического образования ТПУ, являющуюся экспериментальной образовательной площадкой в университете и существующей с 2004 года. Программа элитного технического образования – система подготовки специалистов, обладающих глубокими фундаментальными знаниями, развитыми личностными качествами, навыками исследовательской и предпринимательской деятельности, опытом командной проектной работы [8–10].

Рис. 1. Модули программы ЭТО

В ходе образовательного процесса такие студенты развивают компетенции, которые наполняются дополнительным содержанием и консолидируются за счет освоения специально разработанных дисциплин и модулей образовательной программы. Каждый модуль имеет набор дисциплин и мероприятий, направленных на формирование индивидуальной образовательной и далее карьерной траектории. Модули изображены на рис. 1.

На младших курсах при выполнении проектов базового уровня у студентов начинают формироваться компетенции в пределах освоения изученных дисциплин [8]. На старших курсах при выполнении проектов более высокого уровня акценты смещаются на формирование профессиональных компетенций.

Реализация компетентностного подхода предусматривает широкое использование в учебном процессе интерактивных форм проведения занятий: семинары в диалоговом режиме, дискуссии, компьютерные симуляции, деловые и ролевые игры, разбор конкретных ситуаций, социально-психологические тренинги, групповые дискуссии. Большинство дисциплин образовательной программы ЭТО имеют игровые образовательные элементы, т.к. ведется геймификация программы ЭТО в целом. Весь образовательный процесс построен на принципах проектно-организованного и проблемно-ориентированного обучения [17, 18].

Согласно описанию предметной области и работам, рассмотренным в [9, 11–18] определим блочно состав программного обеспечения, внедрение которого позволит достигнуть цели по разработке системы оценки компетенций студента:

– база компетенций;
– база проектов и мероприятий;
– блок оценки компетенций;
– блок предложения мероприятий.

Рассмотрим более подробно требования к системе, а также существующие на ИТ рынке готовые решения.

Выявление требований. Сравнительный анализ существующих решений

В процессе исследования предметной области и работы с ключевыми стейхолдерами (заказчик, студенты, преподаватели) были выдвинуты требования к разрабатываемой системе:

1. Возможность экспертной оценки компетенций на основании прецедентов.
2. Возможность бесплатного использования. Открытость системы. Возможность доработки.
3. Построение карты развиваемых компетенций студента на основе интересов.
4. Просмотр статистики компетентностного роста студента в виде графиков, профессиограмм.
5. Возможность управления деревом компетенций в системе. Возможность группировки компетенций и установления веса в группе.
6. Связывание компетенций с интересами студента. Предложение мероприятий для развития компетенций студента.

Методом экспертной оценки произведен поиск существующих на ИТ рынке решений, отвечающих поставленным требованиям. В результате поиска и оценки были найдены три наиболее подходящие системы:

1. Сервер компетенций СОЛИНГ.
2. РЕСУРС-К.
3. Облачная система образования детей (ОСОД) «Exterium».

Проведено детальное сравнение этих систем с помощью метода анализа иерархий. Для каждого из требований (критерия) экспертным путем составлена матрица попарного сравнения, позволяющая определить приоритет каждого критерия при принятии решения. Матрица попарного сравнения критериев представлена в табл. 1.

Таблица 1

Матрица попарного сравнения критериев

№ п/п	1	2	3	4	5	6	Приоритет
1	1	1/5	1/3	1/3	1/7	1/7	0,0328
2	5	1	3	3	1/3	1/3	0,155
3	3	1/3	1	1	1/5	1/5	0,0693
4	3	1/3	1	1	1/5	1/5	0,0693
5	7	3	5	5	1	1	0,3367
6	7	3	5	5	1	1	0,3367

Для каждого из критериев составлена матрица попарного сравнения альтернатив и рассчитаны приоритеты альтернатив при выборе. Учитывая приоритеты критериев при выборе решения и приоритеты альтернатив для каждого критерия, рассчитаны итоговые приоритеты для альтернатив при заданных критериях, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Итоговые приоритеты для альтернатив при заданных критериях

Решение	Приоритет
СОЛИНГ	0,5655
РЕСУРС-К	0,1369
Exterium	0,2973

По результатам исследования систем был сделан вывод, что решение от СОЛИНГ простое в использовании, позволяет оценивать компетенции экспертным сообществом. Не обладает специализированными алгоритмами расчета уровня развития компетенций студента и с точки зрения подхода к оценке является простым хранилищем данных, позволяющим содержать данные об оценке в структурированной форме.

Решение ОСОД «Exterium» от Томского Открытого Молодежного Университета является сложным и комплексным. В основе подхода, применяемого в решении, лежит полная автоматизация процессов оценки компетенций студента. Используются сложные математические алгоритмы, которые, основываясь на результатах выполнения действий пользователем на портале, предлагают карьерную траекторию для ученика. В системе отсутствует возможность оценки компетенций на практике, например, в процессе участия студента в ролевой игре или проекте, оцениваемых экспертом. Exterium является платным решением и предназначено для школьников.

Решение от РЕСУРС-К является инструментом узкоспециализированным и в большей степени направлено на работу с кадрами компаний. В основе подхода оценки компетенций лежат тесты, при выполнении которых, кандидаты проявляют уровень развития компетенций. Такой подход не позволяет оценивать компетенции, проявленные в результате практической (не в процессе выполнения тестов) деятельности, что лишает возможности оценки компетенций в рамках образовательного процесса описанной предметной области, где одним из важных элементов программы является активная проектная деятельность.

Несмотря на высокие показатели удовлетворения требованиям предметной области ни одно из решений комплексно не решает задачи предметной области. Каждая из систем решает одну из задач, а в остальном является избыточной. В связи с этим принято решение о разработке системы, в основе которой используются собственные алгоритмы расчета уровня компетенций студента, адаптированные под специфику и задачи предметной области.

Алгоритмы расчета

В рамках создания системы оценки компетенций студентов и данной работы разработаны алгоритмы: «Расчета уровня компетенции студента» и «Предложения мероприятий на основе интересов».

В соответствии с задачами предметной области для обеспечения возможности оценки компетенций студентов автоматизированным путем произведена классификация компетенций. Классификация необходима для работы алгоритма как с индивидуально развиваемыми компетенциями, так и с группами компетенций, развиваемых студентом в процессе участия в мероприятии или про-

екте. Пример классификации компетенций приведен ниже.

Работа в команде:

– формировать команду для деятельности;

– доносить цель до команды;

– мотивировать и стимулировать деятельность других участников команды;

– уметь выступать посредником в разрешении конфликтов;

– делегировать обязанности и полномочия;

– определять правила и законы работы в команде;

– инвестировать свое время в развитие других членов команды;

– следить за выполнением правил и законов работы в команде.

Проектная работа [17, 18]:

– определять актуальность проблемы;

– четко определять задачи, стратегию;

– находить способы решения задач;

– адекватно оценивать имеющиеся ресурсы;

– эффективно распределять ресурсы в проекте;

– вести переговоры с целью получения ресурсов;

– рационально распределять человеческие ресурсы для выполнения задачи;

– применять теорию на практике;

– находить информацию;

– составлять план проекта.

Самоорганизация и лидерство:

– нести ответственность за принятие решения;

– планировать свое рабочее время;

– добиваться результата;

– соблюдать тайминг, контрольные точки, дедлайны;

– анализировать свои действия;

– выстраивать причинно-следственные связи;

– предоставлять конструктивный обратный отклик.

Компетенции – материал трудноформализуемый, поэтому для оценки компетенций с помощью алгоритма на первом этапе было предложено сопоставление словесной оценки эксперта и числового значения (уровня проявления компетенции):

– проявлена явно – 1;

– проявлена скорее явно – 0,75;

– проявлена скорее неявно – 0,5;

– проявлена неявно – 0,25;

– не проявлена – 0.

Второй алгоритм является элементом экспертной системы и предназначен для поиска и предложения мероприятий, участвуя в которых, студент может развить компетенции. Работа алгоритма основывается на сопоставлении списка компетенций студента, связанного со списком его интересов, и списка компетенций, развиваемых в процессе участия в мероприятии. Рассмотрим алгоритмы и их блок-схемы более подробно.

Алгоритм расчета уровня компетенции студента

Для работы алгоритма необходимы следующие данные:

– список компетенций в системе. Для каждой компетенции определен вес. Вес компетенции в системе определяется экспертным путем. На момент начала работы с системой значение веса для каждой компетенции должно быть определено;

– список групп компетенций в системе. Для каждой компетенции в группе определен вес (помимо веса в системе). Вес компетенции в группе определяется экспертным путем. На момент начала работы с системой значение веса для каждой компетенции в группе должно быть определено;

– мероприятие со списком развиваемых в нем компетенций. Список развиваемых на мероприятии компетенций формируется из списка компетенций в системе или из списка компетенций группы компетенций. На момент начала мероприятия список развиваемых в нем компетенций должен быть определен. Развиваемые компетенции проявляются студентом при участии в мероприятии. Уровень проявления таких компетенций оценивается экспертами;

– студент или группа студентов, участвующих в мероприятии и развивающих компетенции. Список студентов, участвующих в мероприятии, формируется из списка студентов в системе. На момент начала мероприятия список студентов, участвующих в мероприятии, должен быть определен. Каждый студент имеет список развиваемых компетенций с показателем уровня их развития;

– эксперт или группа экспертов, участвующих в оценке уровня проявления компетенций студентами в процессе участия в мероприятии. Список экспертов, участвующих в оценке студентов, формируется из списка экспертов в системе.

1. В ходе мероприятия (выполнение проекта, научная практическая работа и т.д.) группа экспертов оценивает и фиксирует проявление студентами компетенций из списка компетенций, развиваемых на мероприятии. Оценка ведется экспертным путем. Для каждого студента каждый эксперт

оценивает каждую компетенцию и выставляет одну из оценок:

– проявлена явно;
– проявлена скорее явно;
– проявлена скорее неявно;
– проявлена неявно;
– не проявлена.

2. Для каждого студента, участвующего в мероприятии, каждый эксперт вводит оценки в систему и сохраняет результат.

3. Системой производится формализация введенных оценок в соответствии с представленной выше шкалой.

4. Для каждой оцениваемой компетенции (развиваемой на текущем мероприятии) система проверяет, развивалась ли компетенция студентом ранее на других мероприятиях:

4.1. Если компетенция не развивалась ранее, то она добавляет в список компетенций, развиваемых студентом.

5. Система производит пересчет уровня развития каждой компетенции студента по формуле:

5.1. Если компетенция, развиваемая на мероприятии, добавлена из списка компетенций системы, то для каждой i-той компетенции студента, совпадающей с компетенцией, развиваемой на мероприятии, используется формула 1:

$$K_{cm_i} = K_{cm_{i-1}} + \frac{\sum_{j=1}^{n}(O_{cmj} \cdot B_к)}{N_{оц}} \cdot 100\%, \quad (1)$$

где K_{cm_i} – уровень развития компетенции студента после оценки экспертами (после участия в мероприятии);
$K_{cm_{i-1}}$ – уровень развития компетенции студента до оценки экспертами (до участия в мероприятии);
O_{cmj} – оценка уровня компетенции студента, выставленная j-м экспертом в ходе мероприятия и приведенная к числовому значению;
$B_к$ – вес компетенции в системе;
$N_{оц}$ – количество экспертов, оценивших уровень проявления компетенции студента в ходе мероприятия (количество оценок экспертов).

5.2. Если компетенция, развиваемая на мероприятии, добавлена из списка компетенций группы компетенций, то для каждой i-той компетенции студента, совпадающей с компетенцией, развиваемой на мероприятии, используется формула 2:

$$K_{cm_i} = K_{cm_{i-1}} + \frac{\sum_{j=1}^{n}(O_{cmj} \cdot B_{кгр})}{N_{оц}} \cdot 100\%, \quad (2)$$

где K_{cm_i} – уровень развития компетенции студента после оценки экспертами (после участия в мероприятии);
$K_{cm_{i-1}}$ – уровень развития компетенции студента до оценки экспертами (до участия в мероприятии);
O_{cmj} – оценка уровня компетенции студента, выставленная j-м экспертом в ходе мероприятия и приведенная к числовому значению;
$B_к$ – вес компетенции в группе компетенций;
$N_{оц}$ – количество экспертов, оценивших уровень проявления компетенции студента в ходе мероприятия (количество оценок экспертов).

Блок-схема алгоритма представлена на рис. 2. Блок схема является графическим отображением работы алгоритма для одной компетенции.

Алгоритм предложения мероприятий на основе интересов

Для работы алгоритма необходимы следующие данные:

– список компетенций в системе;
– список групп компетенций в системе;
– список интересов в системе. Каждый интерес в системе связан с несколькими компетенциями. Например, интерес «Разработка приложения» связан с компетенциями «Поиск информации в сети», «Проектирование базы данных» «Программирование на языке С++», «Тестирование приложения» и т.д.;
– для каждого студента в системе должен быть определен список интересов. Студент самостоятельно определяет список интересов, выбирая их из списка интересов в системе. На момент поиска мероприятий для студента должен быть сформирован список интересов;
– список мероприятий в системе. Каждое мероприятие содержит список компетенций, развиваемых студентом в процессе участия. Список развиваемых на мероприятии компетенций формируется из списка компетенций в системе или из списка компетенций группы компетенций. На момент поиска мероприятия список развиваемых в нем компетенций должен быть определен.

1. Системой просматривается список интересов студента и связанных компетенций.

2. Для каждого интереса студента просматривается список связанных компетенций и, если в списках есть повторяющиеся компетенции, считается количество их повторений. В результате получается список компетенций, связанных со списком интересов студента, где у каждой компетенции указано количество повторений.

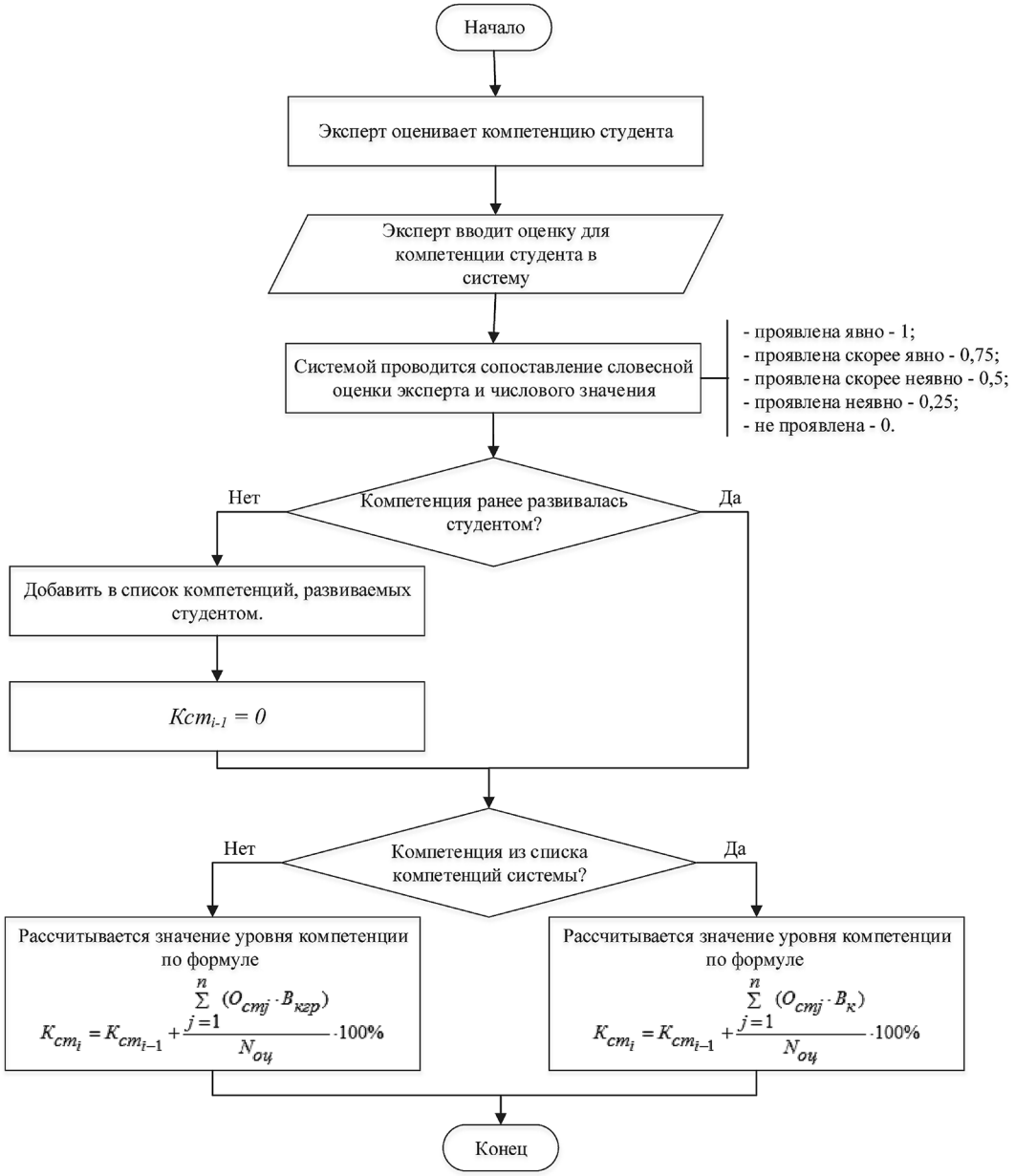


Рис. 2. Блок-схема алгоритма «Расчета уровня компетенций студента»

3. Для каждой компетенции из списка вычисляется вес по формуле 3:

$$B_{ки} = \frac{П_{ки}}{N_{ки}}, \qquad (3)$$

где $B_{ки}$ – вес компетенции в списке компетенций, связанных с интересами студента.
$П_{ки}$ – количество повторений компетенции в списке компетенций, связанных с интересами студента;
$N_{ки}$ – общее количество уникальных компетенций в списке компетенций, связанных с интересами студента.

4. Системой просматривается список предстоящих мероприятий. Для каждого мероприятия просматривается список компетенций, развиваемых на мероприятии. Если в списке компетенций мероприятия содержатся компетенции, совпадающие с компетенциями из списка компетенций, связанных с интересами студента, то рассчитывается вес мероприятия по формуле 4.

$$B_{м} = \frac{C_{км}}{N_{км}}, \qquad (4)$$

где $B_{м}$ – вес мероприятия;

$C_{км}$ – количество компетенции в списке компетенций мероприятия, совпавших с компетенциями из списка компетенций интересов студента;
$N_{км}$ – общее количество компетенции мероприятия.

5. На основе вычисленных весов мероприятий студенту предлагаются мероприятия для развития компетенций в порядке уменьшения веса.

Блок-схема алгоритма представлена на рис. 3.

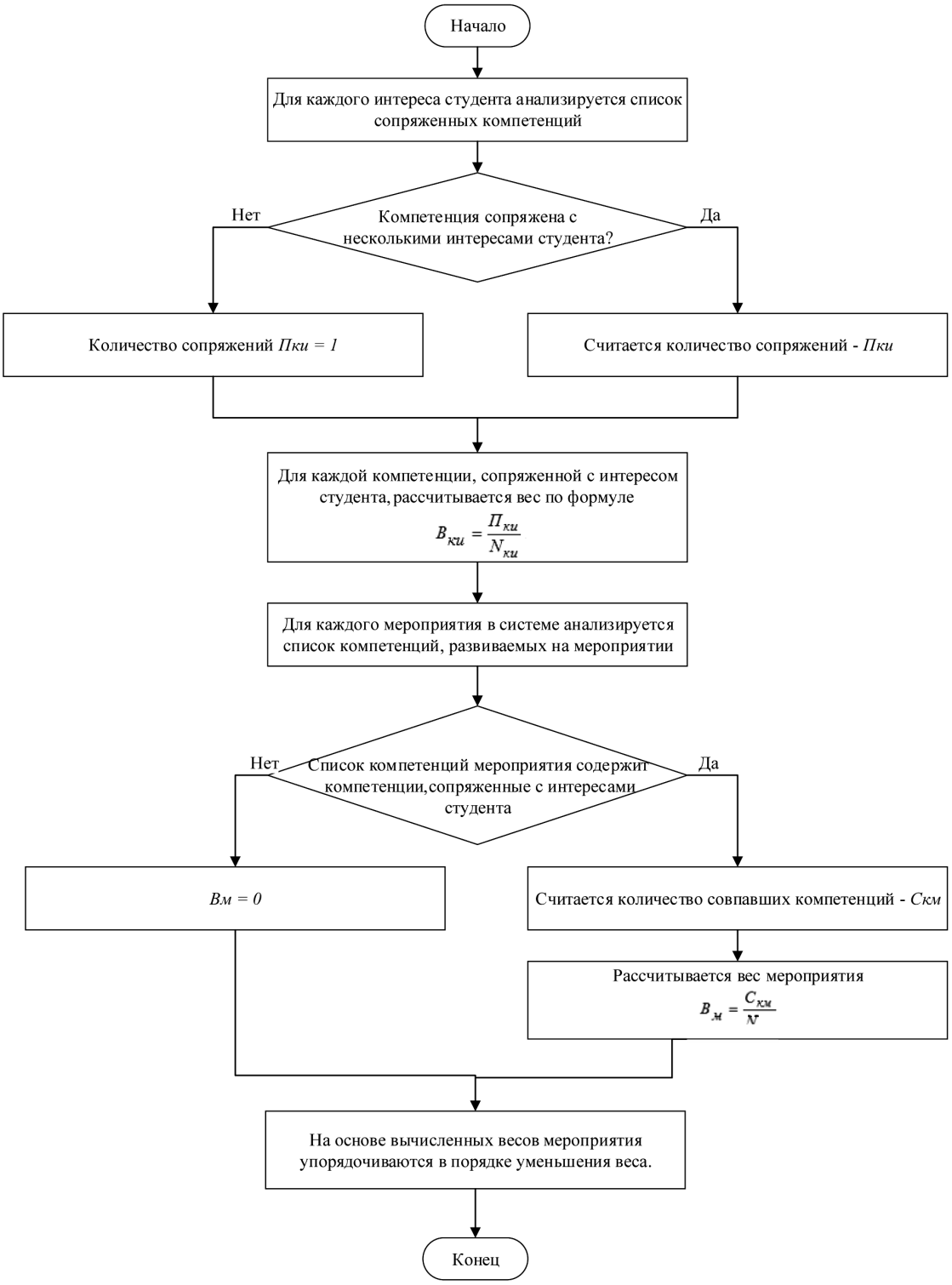


Рис. 3. Блок-схема алгоритма «Предложения мероприятий на основе интересов студента»

Заключение

В процессе данного исследования произведено сравнение существующих программных средств и подходов, применяемых в них, для оценки компетенций студентов. Обоснована актуальность цели работы. Для её достижения в ходе теоретических исследований и практической разработки решены задачи, в том числе:

1. Выявлены требования к создаваемой системе. Произведен сравнительный анализ существующих на ИТ рынке готовых решений с помощью метода анализа иерархий, рассмотрены подходы оценки компетенций, применяемые в решениях. Принято и обосновано решение о разработке собственной системы в связи с неудовлетворением существующих решений требованиям предметной области.

2. Для создаваемой системы разработаны и подробно описаны алгоритмы: «Расчёт уровня компетенций студента» и «Предложения мероприятий на основе интересов студента».

Результаты, представленные в данной статье, являются ключевыми в рамках исследования, проведенного в процессе проектирования и разработки полнофункциональной информационной системы мониторинга, измерения и оценки компетенций студентов.

Список литературы

1. Бермус А.Г. Система качества профессионально-технического образования. – Ростов на Дону: Изд-во Рост. ун-та, 2002.

2. Чошанов М.А. Гибкая технология проблемно-модульного обучения. Методическое пособие. – М.: Народное образование, 1996. – 160 с.

3. Аронов А.М. Роль методологического мышления в становлении современных «сквозных» («пронизывающих») компетенций и капитализации человеческих ресурсов. // Выступление на конференции по развитию (Красноярск), – 2003.

4. Солодовникова О.М., Замятина О.М., Мозгалева П.И., Лычаева М.В. Формирование компетенций элитного технического специалиста. // Профессиональное образование в России и за рубежом. – 2013. – № 11. – С. 65–71.

5. Хуторской А.В. Общепредметное содержание образовательных стандартов. Проект «Стандарт общего образования». – М., 2002.

6. Равен Дж. Компетентность в современном обществе. Выявление, развитие и реализация. – М., 2002.

7. Маркова А.К. Психологический анализ профессиональной компетентности учителя // Советская педагогика. – 1990. – № 8.

8. Сборник нормативно-производственных материалов, под ред. А.И. Чучалина. Стандарты и руководства по обеспечению качества основных образовательных программ подготовки бакалавров, магистров и специалистов по приоритетным направлениям развития Национального исследовательского Томского политехнического университета (Стандарт ООП ТПУ) – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2012. – 197 с.

9. Мозгалева П.И., Гуляева К.В., Замятина О.М. Информационные технологии для оценки компетенций и организации проектной деятельности при подготовке технических специалистов. // Информатизация образования и науки. – 2013. – № 4. – С. 30–46.

10. Замятина О.М., Мозгалева П.И. Усовершенствование программы элитной технической подготовки: компетентностно-ориентированый подход // Инновации в образовании. – 2013. – № 10. – С. 36–45.

11. Гончарук Ю.О., Савинкина У.С., Мозгалева П.И., Замятина О.М. Использование интернет-технологий в организации проектной деятельности студента // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2013. – № 3 (19). – С. 26–33.

12. Замятина О.М., Гончарук Ю.О., Мозгалева П.И. Проведение оценки компетенций студентов с применением интернет-технологий // Образовательные технологии. – 2013. – № 4. – С. 79–83.

13. Кулешова Д.И., Мозгалева П.И., Замятина О.М. Использование современных интернет-сервисов для визуализации индивидуальных данных студента // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2013. – № 2 (18). – С. 81–86.

14. Кулешова Д.И., Мозгалева П.И., Замятина О.М. Проектирование концептуальной модели интернет-сервиса визуализации индивидуальных данных // В сборнике: Молодёжь и современные информационные технологии. Сборник трудов XI Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и современные информационные технологии». Томск, 2013. – С. 158–159.

15. Бутакова Е.С., Замятина О.М., Мозгалева П.И. К вопросу о подготовке элитных инженерных кадров: опыт России и мира // Высшее образование сегодня. – 2013. – № 1. – С. 20–25.

16. Михелькевич В.Н. Организация функционально-ориентированной подготовки специалистов в техническом университете. Учебное пособие. / В.Н. Михелькевич, П.Г. Кравцов. – Самара, СамГТУ, 2009. – 102 с.

17. Мозгалева П.И., Замятина О.М. Технология проектной работы в системе элитной подготовки технического специалиста в ТПУ // Научное обозрение: гуманитарные исследования. – 2012. – № 4. – С. 6–13.

18. Замятина О.М., Мозгалева П.И., Лычаева М.В. Проектно-ориентированное обучение в системе элитного технического образования в ТПУ // В сборнике: Уровневая подготовка специалистов: Государственные и международные стандарты инженерного образования. Сборник трудов Научно-методической конференции. Национальный исследовательский Томский политехнический университет. – 2013. – С. 160–163.

References

1. Bermus A.G. Sistema kachestva professional'no-tehnicheskogo obrazovanija. Rostov na Donu: Izd-vo Rost. un-ta, 2002.

2. Choshanov M.A. Gibkaja tehnologija problemno-modul'nogo obuchenija. Metodicheskoe posobie. M.: Narodnoe obrazovanie, 1996. 160 p.

3. Aronov A.M. Rol' metodologicheskogo myshlenija v stanovlenii sovremennyh «skvoznyh» («pronizyvajushhih») kompetencij i kapitalizacii chelovecheskih resursov. // Vystuplenie na konferencii po razvitiju (Krasnojarsk), 2003.

4. Solodovnikova O.M., Zamjatina O.M., Mozgaleva P.I., Lychaeva M.V. Formirovanie kompetencij jelitnogo tehnicheskogo specialista. // Professional'noe obrazovanie v Rossii i za rubezhom. 2013. no. 11. pp. 65–71.

5. Hutorskoj A.V. Obshhepredmetnoe soderzhanie obrazovatel'nyh standartov. Proekt «Standart obshhego obrazovanija». M., 2002.

6. Raven Dzh. Kompetentnost' v sovremennom obshhestve. Vyjavlenie, razvitie i realizacija. M., 2002.

7. Markova A.K. Psihologicheskij analiz professional'noj kompetentnosti uchitelja // Sovetskaja pedagogika. 1990. no. 8.

8. Sbornik normativno-proizvodstvennyh materialov, pod red. A.I. Chuchalina. Standarty i rukovodstva po obespecheniju

kachestva osnovnyh obrazovatel'nyh programm podgotovki bakalavrov, magistrov i specialistov po prioritetnym napravlenijam razvitija Nacional'nogo issledovatel'skogo Tomskogo politehnicheskogo universiteta (Standart OOP TPU) Tomsk: Izd-vo Tomskogo politehnicheskogo universiteta, 2012. 197 p.

9. Mozgaleva P.I., Guljaeva K.V., Zamjatina O.M. Informacionnye tehnologii dlja ocenki kompetencij i organizacii proektnoj dejatel'nosti pri podgotovke tehnicheskih specialistov. // Informatizacija obrazovanija i nauki. 2013. no. 4. pp. 30–46.

10. Zamjatina O.M., Mozgaleva P.I. Usovershenstvovanie programmy jelitnoj tehnicheskoj podgotovki: kompetentnostno-orientirovanyj podhod // Innovacii v obrazovanii. 2013. no. 10. pp. 36–45.

11. Goncharuk Ju.O., Savinkina U.S., Mozgaleva P.I., Zamjatina O.M. Ispol'zovanie internet-tehnologij v organizacii proektnoj dejatel'nosti studenta // Nauchno-metodicheskij jelektronnyj zhurnal «Koncept». 2013. no. 3 (19). pp. 26–33.

12. Zamjatina O.M., Goncharuk Ju.O., Mozgaleva P.I. Provedenie ocenki kompetencij studentov s primeneniem internet-tehnologij // Obrazovatel'nye tehnologii. 2013. no. 4. pp. 79–83.

13. Kuleshova D.I., Mozgaleva P.I., Zamjatina O.M. Ispol'zovanie sovremennyh internet-servisov dlja vizualizacii individual'nyh dannyh studenta // Nauchno-metodicheskij jelektronnyj zhurnal «Koncept». 2013. no. 2 (18). pp. 81–86.

14. Kuleshova D.I., Mozgaleva P.I., Zamjatina O.M. Proektirovanie konceptual'noj modeli internet-servisa vizualizacii individual'nyh dannyh // V sbornike: Molodjozh' i sovremennye informacionnye tehnologii. Sbornik trudov XI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii studentov, aspirantov i molodyh uchenyh «Molodezh' i sovremennye informacionnye tehnologii». Tomsk, 2013. pp. 158–159.

15. Butakova E.S., Zamjatina O.M., Mozgaleva P.I. K voprosu o podgotovke jelitnyh inzhenernyh kadrov: opyt Rossii i mira // Vysshee obrazovanie segodnja. 2013. no. 1. pp. 20–25.

16. Mihel'kevich V.N. Organizacija funkcional'no-orientirovannoj podgotovki specialistov v tehnicheskom universitete. Uchebnoe posobie. / V.N. Mihel'kevich, P.G. Kravcov. Samara, SamGTU, 2009. 102 p.

17. Mozgaleva P.I., Zamjatina O.M. Tehnologija proektnoj raboty v sisteme jelitnoj podgotovki tehnicheskogo specialista v TPU // Nauchnoe obozrenie: gumanitarnye issledovanija. 2012. no. 4. pp. 6–13.

18. Zamjatina O.M., Mozgaleva P.I., Lychaeva M.V. Proektno-orientirovannoe obuchenie v sisteme jelitnogo tehnicheskogo obrazovanija v TPU // V sbornike: Urovnevaja podgotovka specialistov: Gosudarstvennye i mezhdunarodnye standarty inzhenernogo obrazovanija. Sbornik trudov Nauchno-metodicheskoj konferencii. Nacional'nyj issledovatel'skij Tomskij politehnicheskij universitet. 2013. pp. 160–163.

УДК 374.73

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ И ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧЕБНО-КОНСУЛЬТАЦИОННЫХ ПУНКТОВ ПО ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЕ И ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ

Надеин К.А.

ФГБОУ ВПО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург, e-mail: Nka1975@mail.ru

В статье рассматриваются порядок создания, оснащения и документального обеспечения деятельности учебно-консультационных пунктов по гражданской обороне и чрезвычайным ситуациям для обучения неработающего населения, формы проведения занятий.

Ключевые слова: гражданская оборона, обучение населения, учебно-консультационные пункты, чрезвычайные ситуации

THE PRINCIPLES OF ORGANIZATION AND OPERATION OF EDUCATIONAL AND COUNSELING CENTERS FOR CIVIL DEFENSE AND EMERGENCIES

Nadein K.A.

The Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Sankt-Peterburg, e-mail: Nka1975@mail.ru

The article discusses the establishment, equipping and documentary support of the teaching and counseling centers for civil defense and emergency training for unemployed people, forms of employment.

Keywords: civil defense, community training, teaching and counseling centers, emergency situations

Учебно-консультационные пункты по гражданской обороне и чрезвычайным ситуациям (УКП) создаются в соответствии с требованиями Федерального закона от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера», Постановлений Правительства Российской Федерации от 04.09.2003 № 547 «О порядке подготовки населения в области защиты от чрезвычайных ситуаций», от 02.11.2000 № 841 «Об утверждении Положения об организации обучения населения в области гражданской обороны». Они предназначены для обучения населения, не занятого в производстве и сфере обслуживания, – то есть неработающего населения [5; 6; 10].

Основной целью деятельности УКП является максимальное привлечение к учебе неработающего населения, для грамотного действия при чрезвычайных ситуациях как мирного, так и военного времени.

Основными задачами УКП являются:

– организация обучения неработающего населения по программам, утвержденным МЧС России;

– обучение граждан способам защиты от современных средств поражения;

– выработка практических навыков действий в условиях чрезвычайных ситуаций мирного и военного времени и уверенности в надежности средств и способов защиты от ЧС любого характера;

– повышение уровня морально-психологического состояния населения в условиях угрозы и возникновения чрезвычайных ситуаций, а также при ликвидации их последствий, помочь правильно оценить складывающуюся обстановку для принятия разумных и адекватных действий;

– научить население правилам защиты детей и обеспечения их безопасности при выполнении мероприятий ГО;

– пропаганда важности и необходимости всех мероприятий ГОЧС в современных условиях.

В соответствии с требованиями статьи 5, пункта «б» постановления Правительства РФ № 841 органы местного самоуправления на соответствующих территориях планируют обучение населения в области ГО и ЧС, создают и оснащают УКП, а также организуют их деятельность [2, с. 87–89;4, с. 123–125].

УКП создаются при жилищно-эксплуатационных органах в городах и районах, в сельской местности – при администрациях сел и поселков и должны размещаться в специально отведенных для них помещениях. При невозможности выделить отдельные помещения УКП могут временно размещаться и проводить плановые мероприятия в других, наиболее часто посещаемых неработающим населением помещениях (методических и технических кабинетах, комнатах здоровья, в библиотеках, куль-

турно-просветительных учреждениях) [1, с. 539–544].

Каждый УКП должен обслуживать микрорайон, в котором проживает не более 1500–2000 человек неработающего населения. Организационная структура УКП может быть различной в зависимости от финансовых возможностей, величины обслуживаемого микрорайона и количества проживающего в нем неработающего населения.

В состав УКП могут входить: начальник УКП, 1–2 организатора (консультанта). Начальник УКП может быть штатным. Организатор может быть штатным, работать по совместительству или на общественных началах. Финансовые и материальные расходы, связанные с организацией работы УКП, оплата труда сотрудников, руководителей занятий производится за счет местного бюджета.

Руководитель органа местного самоуправления издает постановление, (распоряжение) о создании УКП, в котором определяет, при каких организациях и на какой базе они создаются, порядок финансирования, материально-техническое обеспечение, ответственных за их работу и другие организационные вопросы [3, с. 19–20].

Руководитель организации, на базе которой создается УКП, обязан издать приказ (распоряжение), в котором устанавливает, жители каких домов, улиц, кварталов приписываются для консультаций, занятий и тренировок к данному пункту; порядок работы УПК; ответственных за обеспечение учебными пособиями, имуществом и техническими средствами обучения; время проведения занятий, консультаций и тренировок; кто проводит консультации (работает с населением).

Непосредственное руководство УКП осуществляет руководитель организации, на базе которой создан УКП. В своей работе он руководствуется:

– законами РФ, указами Президента и постановлениями Правительства РФ, законами субъекта РФ;

– постановлениями и распоряжениями органов местного самоуправления;

– методическими рекомендациями ГУ МЧС России субъекта РФ;

– положением об УКП, а также другими руководящими документами, регламентирующими их работу.

Общее руководство по подготовке населения в УКП осуществляют глава органов местного самоуправления совместно с органами управления по делам ГОЧС всех уровней [7, с. 168–174].

Обучение населения осуществляется по возможности круглогодично. Наиболее целесообразный срок обучения в группах – с 1 ноября по 31 мая. В другое время проводятся консультации и другие мероприятия. Работа пунктов строится по двум направлениям. Первое – создаются небольшие (до 10–15 человек) учебные группы. При создании учебных групп учитывается возраст, состояние здоровья, уровень подготовки обучаемых по вопросам гражданской обороны и защиты от ЧС. В каждой группе должен быть старший, который отвечает за оповещение, сбор людей, он же ведет журнал (лист) учета. Следует стремиться к созданию групп из числа жителей дома (подъезда). Продолжительность занятий одной группы 1–2 часа в день.

Второе – чисто консультационная деятельность, когда людей приглашают на беседу, отвечают на интересующие их вопросы, предлагают посмотреть видеофильм, ознакомиться со средствами защиты органов дыхания и кожи.

Контроль за работой пунктов осуществляют должностные лица, назначенные главами органов местного самоуправления. Для этого привлекаются работники отделов (управлений) ГОЧС городов, районов, преподаватели курсов ГО. Они же отвечают за организационную и методическую помощь руководителям учебных групп, осуществляют постоянный контроль за подготовкой и проведением занятий [8, с. 86–90;9, с. 58–61].

В качестве преподавателей (инструкторов, консультантов) выступают работники организации, на базе которой создан УКП, а также активисты ГО из числа офицеров запаса войск ГО, ветеранов войны, предварительно прошедшие подготовку на курсах ГО. К занятиям по медицинским темам, а также по проблемам психологической подготовки могут привлекаться работники учебно-медицинских учреждений. Для проведения практических занятий и отработки наиболее сложных тем целесообразно привлекать преподавателей курсов ГО городов, штатных работников органов управления по делам ГОЧС местного уровня.

Основным планирующим документом является план работы УКП на год и расписание занятий (консультаций), составленное из расчета 12 часов на учебный год. Темы занятий и количество часов на их изучение определяются с учетом местных условий и степени подготовленности

обучаемых. План работы на год и расписание занятий утверждает руководитель ГО на базе которого создано УКП (директор жилищно-эксплутационного органа, глава сельской администрации).

Продолжительность одного занятия согласуется со слушателями учебной группы и, как правило, составляет 45 минут.

УКП оборудуются в строгом соответствии с современными требованиями и взглядами на теорию и практику ведения ГО, защиты населения и территорий. Главное требование к ним – наглядность и простота стендов, доступность в понимании демонстрируемых материалов [2, с. 14–16].

Желательно, чтобы УКП размещался в специально отведенном для этого помещении при жилищно-эксплуатационных органах городов, районов, а также администрациях сельских поселений. Комната должна вмещать 10–20 человек и иметь 5–10 столов со стульями. У входа целесообразно иметь вывеску 70×50 см. На видном месте расположить распорядок работы УКП и расписание занятий.

Учебно-материальная база УКП включает помещение, оснащенное техническими средствами обучения, наглядными и учебными пособиями. Учебно-материальная база должна способствовать повышению качества подготовки людей.

Помещение УКП следует оборудовать стендами:

1. «Сигналы ГО и действия по ним».
2. «Классификация ЧС и способы защиты».
3. «Порядок и правила проведения эвакуации».
4. «Индивидуальные и коллективные средства защиты».
5. «Простейшие средства защиты органов дыхания и кожи».
6. «Оказание само- и взаимопомощи».
7. «Права и обязанности граждан по ГО и защите от ЧС».

Для проведения практических занятий УКП желательно оснастить следующим имуществом:

– противогазы для взрослых (разные) – 10 шт.;
– противогазы для детей (разные) – 5–10 шт.;
– камера защитная детская КЗД-6 – 1 шт.;
– респираторы (разные) – 1–3 шт.;
– дозиметры бытовые (разные) – 1–3 шт.;
– огнетушители (разные) – 1–3 шт.;
– аптечка индивидуальная АИ-2 – 10 шт.;
– ватно-марлевые повязки (ВМП) – 5–10 шт.;
– противопыльные тканевые маски (ПТМ) – 5–10 шт.;
– индивидуальный противохимический пакет (ИПП) – 2–3 шт.;
– перевязочный пакет индивидуальный (ППИ) – 2–3 шт.;
– аптечка первой медицинской помощи – 1 шт.;
– бинты, вата и другие материалы для изготовления простейших средств индивидуальной защиты;
– учебно-методическая литература и плакаты по ГО и ЧС из библиотечки журнала «Военные знания»;
– памятки «Это должен знать и уметь каждый», «Знай и умей»;
– подшивки журналов «Гражданская защита», «Военные знания»;
– кино- и видеофильмы по ГО и ЧС;
– выписки из плана ГО и плана действий по предупреждению и ликвидации ЧС (в части, касающейся граждан, проживающих на территории конкретного жилищного органа, поселка);
– списки жильцов с указанием номеров квартир, телефонов и руководителей учебных групп;

По окончании курса обучения неработающее население должно:

а) знать:

– основные средства и способы защиты от аварийно-химически-опасных веществ, современных средств поражения, последствий стихийных бедствий, аварий и катастроф;
– порядок действий по сигналу «Внимание всем!» и другим речевым сообщениям органов управления ГО и ЧС на местах;
– правила поведения и основы организации эвакуации в ЧС мирного и военного времени.

б) уметь:

– пользоваться индивидуальными и коллективными средствами защиты, изготавливать простейшие средства защиты органов дыхания и кожи;
– правильно действовать по сигналу «Внимание всем!» и другим речевым сообщениям органов управления ГО и ЧС в условиях стихийных бедствий, аварий и катастроф;
– оказывать само- и взаимопомощь при травмах, ожогах, переломах, ранениях, кровотечениях;
– защищать детей и обеспечивать их безопасность при выполнении мероприятий ГО. Подготовку этой категории населения надо проводить с учетом возраста, состояния здоровья и других факторов. Поэтому и методика должна быть несколько

отличной от обычных занятий. Здесь преобладают такие формы:

– практические занятия, беседы, уроки в форме вопросов и ответов;

– просмотр учебных видеозаписей и фильмов;

– привлечение на учения и тренировки по месту жительства;

– самостоятельное изучение учебно-методических пособий и памяток;

– прослушивание радиопередач, просмотр телепрограмм по защите населения от чрезвычайных ситуаций.

Основными формами занятий являются:

– практические занятия;

– беседы, викторины;

– уроки вопросов и ответов;

– игры, дискуссии;

– просмотр видеоматериалов, прослушивание аудиозаписей.

Значительную часть учебного времени следует отводить практическим занятиям, как в помещении так и на улице. Тренировки организовывать с участием органов управления по делам ГО и ЧС или членов КЧС местного уровня.

Занятия можно проводить не только на собственной базе (при жилищно-эксплуатационном органе, администрации), но и на базе других учреждений, а также частей и соединений ГО. При этом предпочтение следует отдавать практическим действиям со средствами индивидуальной защиты, бытовыми дозиметрами, индивидуальными и противохимическими пакетами, аптечкой АИ-2, пакетом перевязочным индивидуальным. Желательно, чтобы обучаемые посетили убежище или ПРУ.

В процессе обучения основное внимание следует обратить на выработку у людей правильного представления о тех чрезвычайных ситуациях, которые характерны для мест их проживания, показать реальные масштабы последствий, а главное – рассказать, что надо делать в каждом конкретном случае. Добиться, чтобы каждый приобрел практические навыки по применению индивидуальных средств защиты. Стремиться воспитать чувство высокой ответственности за свою личную подготовку и подготовку семьи к защите от чрезвычайных ситуаций. Сделать так, чтобы каждый был способен оказать первую медицинскую помощь себе и другому пострадавшему [1, с. 553–556; 5] .

УКП может иметь следующие тематические разделы: причины, поражающие факторы, последствия чрезвычайного возникновения ситуаций природного и техногенного характера, присущих на территории муниципального образования; ликвидация последствий аварий, катастроф и стихийных бедствий, а также опасностей, возникающих при ведении военных действий или вследствие этих действий; основные принципы, приемы и способы защиты населения от опасностей, возникающих при ведении военных действий или вследствие этих действий, а также при чрезвычайных ситуациях, организация радиационной, химической и другой защиты населения.

Перечень документации УКП:

1. Постановление (распоряжение) главы муниципального района «О создании учебно-консультационного пункта на территории муниципального района».

2. Приказ руководителя организации, при котором создан УКП.

3. Положение об УКП.

4. План работы УКП на год.

5. Распорядок дня работы УКП.

6. График дежурств по УКП его сотрудников и других привлекаемых для этого лиц.

7. Расписание занятий и консультаций на год.

8. Журналы учета занятий и консультаций.

9. Журналы персонального учета населения, прошедшего обучение на УКП.

10. Списки неработающих жильцов с указанием адреса.

11. Списки старших учебных групп.

12. Конспекты для проведения занятий по проводимым темам.

Таким образом, создание УКП в муниципальных образованиях способствует грамотному действию неработающего населения при чрезвычайных ситуациях, что ведёт к повышению эффективности работы спасательных служб и способствует уменьшению количества жертв среди населения.

Список литературы

1. Дурнев Р.А. Методические рекомендации по формированию культуры безопасности жизнедеятельности у учащихся и студентов учреждений общего и профессионального образования, работающего и неработающего населения с использованием современных технических средств массовой информации и информационно-телекоммуникационных технологий / Р.А. Дурнев, А.И. Пономарев, Э.Н. Аюбов // Стратегия гражданской защиты: проблемы и исследования. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 537–576.

2. Методические рекомендации органам местного самоуправления по реализации Федерального Закона от 6 октября 2003 года № 131-ФЗ «Об общих принципах местного самоуправления в Российской Федерации» в области гражданской обороны, защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций, обеспечения пожарной безопасности и безопасности людей на водных объектах // Пожарная безопасность. – 2006. – № 2. – С. 6–90.

3. Муровицкий А.И. Основные аспекты совершенствования гражданской обороны и РСЧС в современных услови-

ях / А.И. Муровицкий // Технологии гражданской безопасности. – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 19–20.

4. Новиков О.Н. Организация обучения населения в области гражданской обороны и защиты от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера в муниципальных образованиях / О.Н. Новиков // В сборнике: Проблемы обеспечения безопасности жизнедеятельности муниципальных образований: пути решения Материалы XVIII Международной научно-практической конференции по проблемам защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций. 21–22 мая 2013 года, Москва, Россия. МЧС России. – М., 2013. – С. 123–125.

5. Постановление Правительства Российской Федерации от 02.11.2000 № 841 «Об утверждении Положения об организации обучения населения в области гражданской обороны».

6. Постановление Правительства Российской Федерации от 04.09.2003 № 547 «О порядке подготовки населения в области защиты от чрезвычайных ситуаций».

7. Тараканов А.Ю. Некоторые вопросы организации обучения населения в области гражданской обороны / А.Ю. Тараканова, Э.Н. Аюбов, Ю.П. Погребной // В сборнике: Совершенствование гражданской обороны в Российской Федерации. Материалы VI Научно-практической конференции. – М., 2009. – С. 168–174.

8. Твердохлебов Н.В. Проблемы организации осуществления подготовки населения муниципальных образований в области ГО и защиты от ЧС и возможные пути их решения / Н.В. Твердохлебов // В сборнике: Проблемы обеспечения безопасности жизнедеятельности муниципальных образований: пути решения Материалы XVIII Международной научно-практической конференции по проблемам защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций. 21–22 мая 2013 года, Москва, Россия. МЧС России. – М., 2013. – С. 86–90.

9. Твердохлебов Н.В. Проблемы подготовки населения муниципальных образований в области гражданской обороны и защиты от чрезвычайных ситуаций и возможные пути их решения / Н.В. Твердохлебов, М.Е. Норсеева // Технологии гражданской безопасности. – 2014. – Т. 11, № 1 (39). – С. 58–61.

10. Федеральный закон от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».

References

1. Durnev R.A. Metodicheskie rekomendacii po formirovaniju kul'tury bezopasnosti zhiznedejatel'nosti u uchashhihsja i studentov uchrezhdenij obshhego i professional'nogo obrazovanija, rabotajushhego i nerabotajushhego naselenija s ispol'zovaniem sovremennyh tehnicheskih sredstv massovoj informacii i informacionno-telekommunikacionnyh tehnologij / R.A. Durnev, A.I. Ponomarev, Je.N. Ajubov // Strategija grazhdanskoj zashhity: problemy i issledovanija. 2014. T. 4, no. 1. pp. 537–576.

2. Metodicheskie rekomendacii organam mestnogo samoupravlenija po realizacii Federal'nogo Zakona ot 6 oktjabrja 2003 goda no. 131-FZ «Ob obshhih principah mestnogo samoupravlenija v Rossijskoj Federacii» v oblasti grazhdanskoj oborony, zashhity naselenija i territorij ot chrezvychajnyh situacij, obespechenija pozharnoj bezopasnosti i bezopasnosti ljudej na vodnyh obektah // Pozharnaja bezopasnost'. 2006. no. 2. pp. 6–90.

3. Murovickij A.I. Osnovnye aspekty sovershenstvovanija grazhdanskoj oborony i RSChS v sovremennyh uslovijah / A.I. Murovickij // Tehnologii grazhdanskoj bezopasnosti. 2006. T. 3, no. 2. pp. 19–20.

4. Novikov O.N. Organizacija obuchenija naselenija v oblasti grazhdanskoj oborony i zashhity ot chrezvychajnyh situacij prirodnogo i tehnogennogo haraktera v municipal'nyh obrazovanijah / O.N. Novikov // V sbornike: Problemy obespechenija bezopasnosti zhiznedejatel'nosti municipal'nyh obrazovanij: puti reshenija Materialy XVIII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii po problemam zashhity naselenija i territorij ot chrezvychajnyh situacij. 21–22 maja 2013 goda, Moskva, Rossija. MChS Rossii. M., 2013. pp. 123–125.

5. Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 02.11.2000 no. 841 «Ob utverzhdenii Polozhenija ob organizacii obuchenija naselenija v oblasti grazhdanskoj oborony».

6. Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 04.09.2003 no. 547 «O porjadke podgotovki naselenija v oblasti zashhity ot chrezvychajnyh situacij».

7. Tarakanov A.Ju. Nekotorye voprosy organizacii obuchenija naselenija v oblasti grazhdanskoj oborony / A.Ju. Tarakanova, Je.N. Ajubov, Ju.P. Pogrebnoj // V sbornike: Sovershenstvovanie grazhdanskoj oborony v Rossijskoj Federacii Materialy VI Nauchno-prakticheskoj konferencii. M., 2009. pp. 168–174.

8. Tverdohlebov N.V. Problemy organizacii osushhestvlenija podgotovki naselenija municipal'nyh obrazovanij v oblasti GO i zashhity ot ChS i vozmozhnye puti ih reshenija / N.V. Tverdohlebov // V sbornike: Problemy obespechenija bezopasnosti zhiznedejatel'nosti municipal'nyh obrazovanij: puti reshenija Materialy XVIII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii po problemam zashhity naselenija i territorij ot chrezvychajnyh situacij. 21–22 maja 2013 goda, Moskva, Rossija. MChS Rossii. M., 2013. pp. 86–90.

9. Tverdohlebov N.V. Problemy podgotovki naselenija municipal'nyh obrazovanij v oblasti grazhdanskoj oborony i zashhity ot chrezvychajnyh situacij i vozmozhnye puti ih reshenija / N.V. Tverdohlebov, M.E. Norseeva // Tehnologii grazhdanskoj bezopasnosti. 2014. T. 11, no. 1 (39). pp. 58–61.

10. Federal'nyj zakon ot 21.12.1994 no. 68-FZ «O zashhite naselenija i territorij ot chrezvychajnyh situacij prirodnogo i tehnogennogo haraktera».

УДК 37.01:141.8(571.56-17)

ОБРАЗОВАНИЕ НА СЕВЕРЕ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ КОРЕННЫХ МАЛОЧИСЛЕННЫХ НАРОДОВ

Неустроев Н.Д., Неустроева А.Н.

ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск, e-mail: neustroevnd@rambler.ru

Модернизация образования на Севере направлена на переориентацию развития школы на решение важных социальных проблем сел компактного проживания малочисленных коренных народов. Национально-региональные аспекты образования служат составной частью поликультурного и общемирового образовательного процесса. Создается позитивный опыт функционирования сельских школ как комплексов для решения социально-экономических, педагогических и лечебно-оздоровительных задач коренного населения в своем микрорайоне. В перспективном развитии социальных функций образования на Севере одинаково недопустимы как тенденция абсолютизации региональной специфики, так и недооценка ее особенностей.

Ключевые слова: образование, Север, село, малочисленные народы, национально-региональное развитие, социально-педагогический комплекс

EDUCATION IN THE NORTH AS FACTOR OF THE DEVELOPMENT OF THE VILLAGE AND INDIGENOUS SMALL PEOPLE

Neustroyev N.D., Neustroyeva A.N.

FSAEI HPE «North-Eastern federal university named after M.K. Ammosov», Yakutsk, e-mail: neustroevnd@rambler.ru

Modernization of the education in the North is directed on reorientation of the development of school to the solution of important social problems of villages of compact accommodation of small indigenous people. National and regional aspects of education serve as a component of polycultural and universal educational process. Positive experience of functioning of rural schools as complexes for the solution of social and economic, pedagogical and medical and improving problems of indigenous people in the residential district is created. In perspective development of social functions of education in the North both a tendency of absolutization of regional specificity, and underestimation of its features are equally inadmissible.

Keywords: education, North, village, small people, the national and regional development, social and pedagogical complex

Задача модернизации образования на Севере – трансформировать имеющийся опыт, обозначить перспективы решения всех проблем, переориентировать вектор его развития на доминанту ценностей современного общества, соответственно, и на переориентацию развития школы на решение важных социальных проблем сел компактного проживания малочисленных коренных народов (подготовка кадров и социальная адаптация выпускников к реальной жизни). При этом национально-региональные аспекты образования служат составной частью общемирового образовательного процесса… Педагог выступает не только как носитель национальной культуры, но и как посредник между различными культурами [1. С. 424–433].

В историческом плане следует отметить заметное повышение общеобразовательного и общекультурного уровня коренных малочисленных народов в советские годы, но одновременно – утрату этнокультурного своеобразия, размывание этнического самосознания, породившие маргинальные настроения и разнообразные формы девиантного поведения (от бродяжничества и алкоголизма, нежелания работать до суицида и преступности).

В качестве типичного примера для национальных регионов Северо-Востока России приводим анализ состояния социально-культурного развития, социально-демографической ситуации пяти эвенкийских сел Амурской области за последнее десятилетие. Исследования показали, что часть опрошенных проявили нейтральное отношение общественности, родителей к сохранению и дальнейшему развитию кочевого образа жизни; 2/3 населения безразличны к воспитанию своих детей; другая часть опрошенных не видит дальнейших возможностей подготовки кадров-специалистов из числа коренного населения по народным промыслам, этническому оленеводству.

По данным статистики, из проживающих в Амурской области 1200 эвенков трудоспособных – 700 человек, в производстве заняты около 300 человек. Только за последние 5 лет численность коренного населения области уменьшилась на 104 человека. Показатель смертности более чем в 1,5 раза превысил областной показатель. В трудоспособном возрасте ушли из жиз-

ни 64% эвенков, причем мужчин в этом возрасте скончалось в 3 раза больше, чем женщин. Низкий жизненный уровень эвенкийского населения обусловлен нищетой и безработицей, падением культуры, утратой национальных традиций и обычаев [2. С. 350]. Действительно, коренные малочисленные народы Севера (КМНС), по утверждению Р.Г. Абдулатипова, в социально-экономическом отношении оказались на грани вымирания, в демографическом – на грани депопуляции и вырождения, а в политическом – на отчуждении от власти. В связи с этим сегодня следует говорить не о восстановлении, а о формировании новой системы образования для КМНС в местах их проживания. Исследователи приходят к мысли о том, что основой модели сельской школы на Севере является создание единого образовательного пространства в системе школы, села, окружающего социума с учетом их возможностей и потребностей, национальных особенностей, интересов детей, социального заказа родителей, окружающей их реальной жизни, жизненной философии старшего поколения.

На Севере особенно высока значимость семьи, так как люди здесь обычно изолированы от большой общности. Благоприятные отношения в семье способствуют воспитанию здорового ребенка как психически, так и физиологически. Такие полноценные эвенкийские семьи в наших селах есть, но их очень мало, с годами становится еще меньше. Мы часто являемся свидетелями того, как молодые семьи деградируют в результате безработицы, гуляния и запоя. Доказано, что причины неврозов среди детей на 80% случаев зависят от психотравмирующих ситуаций в социуме. На Севере число детей, родившихся больными, в последние 10 лет увеличилось минимум в 2 раза, выше здесь и уровень младенческой смертности [2. С. 350].

Часть пришлых мужчин некоренной национальности, занятых временной деятельностью, не заинтересована в создании семьи, в результате женщины коренной национальности во многих случаях остаются матерями-одиночками. В вышеназванных эвенкийских селах увеличилось число матерей-одиночек, что является также одной из причин увеличения числа педагогически запущенных детей, которые составляют сегодня более 20%.

У подавляющего большинства детей-правонарушителей имеются психические отклонения. Безусловно, драматичность судеб детей-эвенков складывается, как правило, после достижения ими школьного возраста. С 7-и лет зачастую они оторваны от семьи и матери для проживания в школе-интернате. Это фактически приводит к нарушению социализации и адаптации, утрате подрастающим поколением многих традиционных навыков. Для снятия неблагоприятных последствий обучения и воспитания в интернате, становления личности детей, эффективности их адаптации к трудовой деятельности потребовалась определенная образовательная политика. С целью сохранения и дальнейшего развития этнической целостности коренного населения Севера в создавшейся ситуации следовало создавать новые организационно-педагогические и здоровьесберегающие условия для детей народов Севера.

На выездном заседании Президиума Госсовета в Салехарде при обсуждении проблемы коренных народов Севера много говорилось о качестве их жизни. Красноречивым является факт, приведенный директором института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН Анатолием Ткачевым: «Из наших коренных северян до пенсионного возраста доживают не больше 8%. А эскимосы в Гренландии живут в среднем 82 года. Пьянство, суициды, рост преступности и наркомании – все это бьет по малочисленным народам куда больше, чем по любым другим». На заседании прозвучал призыв возродить президентскую программу «Дети Севера». На этом же заседании Президент В.В. Путин говорил о значимости так называемой «социальной ответственности бизнеса» и «политической воле местных властей». «Мы не должны растерять самое большое богатство страны», – сказал Президент, имея в виду северную культуру и традиции людей [2. С. 351].

С этой точки зрения, что делать с выпускником, который без оленя и тайги в течение 10–12 лет воспитывается в условиях проживания в школе-интернате, в отрыве от реальной жизни, тайги, родителей, т.е. от той среды, для которой, казалось бы, он родился? Что мы ему можем предложить? Настоящие оленеводы, родители этих учащихся твердо уверены, что олень по-прежнему незаменим. У детей коренных народов присуще своеобразное мышление, психическое состояние и поведение, адекватное условиям обитания, родной стихии Севера. Педагогические коллективы уверены в том, что во всех школах в местах ком-

пактного проживания коренных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока необходимо ввести практическое оленеводство, как основу дальнейшего воспитания и развития села, трудовой жизненной подготовки детей. Прежде всего, закупить оленей, предусмотреть в штатах школы – должности оленевода, ветработника, мастеров по национально-прикладному искусству и народным промыслам. На наш взгляд, исходя из специфики жизненных реалий, базисный учебный план для школ России (75% содержания образования), региональный компонент (25% содержания образования) должны быть соответственно пересмотрены и переосмыслены в сторону переориентации вектора развития образования на вариативное решение локальных проблем с учетом самобытной жизни и деятельности, природно-климатических, национально-региональных особенностей коренных малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока [3. С. 180–181].

Профильная школа на Севере должна ответить на вопрос: каким должно быть дальнейшее развитие каждой школы, села? Обеспечить формирование личности, способной жить и трудиться после окончания школы в том или ином коллективе, в обществе в целом. В этом отношении школы эвенкийских сел Амурской области как бы готовы функционировать как комплекс для решения социально-экономических, педагогических и лечебно-оздоровительных задач коренного населения в своем микрорайоне. Здесь создаются практически все необходимые условия: для детей-эвенков организовано пятиразовое полноценное питание, имеется баня, медпункт, спортивный зал и площадки с соответствующим оборудованием, стрелковый тир с отоплением, охотничий дом, краеведческий музей, теплица, подсобное хозяйство. В целом, создан учебно-производственный технологический комплекс с оздоровительными мероприятиями, где воспитанники заняты разнообразной деятельностью по интересам и направлениям традиционных отраслей хозяйства и народного промысла коренных народов. Обучают детей охотоведению и рыболовству, основам оленеводства.

Проведенное исследование и организация опытно-экспериментальной работы, направленные на выполнение поставленных целей и задач, позволили получить следующие результаты:

1. На основе концептуального положения по обновлению и развитию трудовой подготовки детей, формирования интереса к национальной культуре, традициям и обычаям, эвенкийскому языку создан учебно-производственный технологический комплекс по профильной подготовке детей к традиционным отраслям хозяйства, национально-прикладной деятельности коренных народов, что объединило детей и взрослых в реальной жизни, в разновозрастном микросоциуме.

2. Сформировался новый подход к решению проблемы, носящей социально-педагогический характер: сохранить то богатство, которым обладает старшее поколение сельчан, перенять мастерство пожилых эвенков, их умение, жизненную философию. При нынешней ситуации школа должна брать на себя функции социокультурного, образовательного, частично социально-экономического развития села – подготовку кадров и социальную адаптацию выпускников к реальной жизни.

3. На ближайшую перспективу планируется, начиная с 9 класса, обучение для получения начального профессионального образования с выходом на специальность и с последующим предоставлением работы по профильной специальности в создаваемом Центре – комплексе непрерывного образования, занятости выпускников и молодежи, способном решать не только собственно педагогические, но и широкие социально-экономические задачи, что, в свою очередь, поможет стабилизировать ситуацию в районах компактного проживания коренных народов Севера Амурской области.

В Республике Саха (Якутия) аналогичные идеи создания социально-педагогических комплексов в условиях Севера реализуются в местах компактного проживания коренных малочисленных народов. Образование на Севере рассматривается как фактор духовного преобразования села, национального возрождения, этнической ментальности и идентичности. Концептуальные положения о создании образовательно-воспитательного пространства в сельском социуме в условиях Севера предполагают жилищно-бытовые комплексы – «фактории» для кочевого и полукочевого населения как условие совершенствования деятельности малокомплектных и кочевых школ. Социальное партнерство хозяйств, предприятий, общественности, школы и семьи обеспечивает целостный педагогический процесс по формированию творческой, социально ориентированной личности детей в социокультурных условиях села с учетом само-

бытности, традиционного уклада жизни и деятельности коренных малочисленных народов Севера [4. С. 34–35].

В настоящее время Правительство республики разрабатывает программу комплексного развития села, в которой будут учтены все параметры выхода села на новый уровень. 2013 г. объявлен годом села в Республике Саха (Якутия). Проводится работа по совершенствованию нормативно-правовой базы деятельности агропромышленного комплекса, Законом о государственном бюджете на этот год увеличены объемы инвестиций на его развитие (более 900 млн рублей). 2,5 млрд рублей предусмотрено на газификацию, строительство жилья, дорог и инфраструктурное обеспечение новых жилых комплексов на селе. Начинается реализация программ поддержки начинающих фермеров и семейных животноводческих ферм, из госбюджета им будет выделено более 100 миллионов рублей на покупку сельхозживности [5].

Таким образом, теория обоснования и развития перспективных этнорегиональных систем образования, моделей общеобразовательных учреждений на Севере, на наш взгляд, еще более актуализируются. При этом важно понять, что в перспективном развитии социальных функций образования на Севере одинаково недопустимы как тенденция абсолютизации региональной специфики, так и недооценка его специфических особенностей.

Список литературы

1. Мухамедзянова Г.В. Диалог культур и партнерство цивилизаций как гуманитарная составляющая профессионального образования // Научные основы развития образования в XX1 веке. Сборник н/трудов. Сост., ред. А.С. Запесоцкий, О.Е. Лебедев. – СПб.: СПбГУП, 2011. – С. 424–433.

2. Реальность этноса. Глобализация и национальные традиции образования в контексте Болонского процесса. – Санкт-Петербург: Астерион, 2005. – 536 с.

3. Неустроев Н.Д., Саввин А.С. Национальные традиции российского образования в контексте Болонского процесса. – М.: Academia, 2009. – С. 180–181.

4. Неустроев Н.Д. Сельская малокомплектная школа Якутии в условиях инновационного развития. – Якутск: Изд-во Якутского ун-та, 2009. – С. 34–35.

5. Христофоров В. Чтобы жизнь в глубинке кипела. Газ. «Якутия». – 2013.

References

1. Muhamedzjanova G.V. Dialog kul'tur i partnerstvo civilizacij kak gumanitarnaja sostavljajushhaja professional'nogo obrazovanija // Nauchnye osnovy razvitija obrazovanija v HH1 veke. Sbornik n/trudov. Sost., red. A.S. Zapesockij, O.E. Lebedev. SPb.: SPbGUP, 2011. pp. 424–433.

2. Real'nost' jetnosa. Globalizacija i nacional'nye tradicii obrazovanija v kontekste Bolonskogo processa. Sankt-Peterburg: Asterion, 2005. 536 p.

3. Neustroev N.D., Savvin A.S. Nacional'nye tradicii rossijskogo obrazovanija v kontekste Bolonskogo processa. M.: Academia, 2009. pp. 180–181.

4. Neustroev N.D. Sel'skaja malokomplektnaja shkola Jakutii v uslovijah innovacionnogo razvitija. Jakutsk: Izd-vo Jakutskogo un-ta, 2009. pp. 34–35.

5. Hristoforov V. Chtoby zhizn' v glubinke kipela. Gaz. «Jakutija». 2013.

УДК 37.018.43

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ. ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ МООС

Петькова Ю.Р.

Юргинский технологический институт (филиал) ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ЮТИ ТПУ), Юрга, e-mail: yuliapetkova89@gmail.com

Целью статьи является анализ развития и становление дистанционного образования в традиционных университетах. В данной статье рассматривается краткая история дистанционного образования, приведены основные этапы ее формирования. Излагаются особенности появления МООС. Значительное внимание уделяется основным крупным платформам, которые являются поставщиками онлайн-курсов, таким как: Udacity, Coursera, EDX. Раскрываются их принципиальные отличия. Особое внимание уделено положительным и отрицательным внедрениям МООС. Дается краткая характеристика основных недостатков и преимуществ от МООС. В заключении статьи описываются проблемы дистанционного образования. Дискуссионным продолжает оставаться вопрос о будущем развитии дистанционного образования.

Ключевые слова: дистанционное образование, онлайн-курсы, MOOC, Udacity, Coursera, EDX, недостатки от MOOC, преимущества MOOC

THE HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF DISTANCE EDUCATION. THE POSITIVE AND NEGATIVE SIDES OF THE MOOC

Petkova Y.R.

Yurga Technological Institute (branch) of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «National Research Tomsk Polytechnic University» (YUTI TPU), Yurga, e-mail: yuliapetkova89@gmail.com

Purpose of the article is analysis of development and becoming education in the traditional universities. In this article considered a short history of distance education, contained the main stage formation of her. Outlines the features of appearance MOOC. Considerable of attention is paid to the main large platform, which are providers online-courses, such as: Udacity, Coursera, EDX. Revel their fundamental differences. Special attention is paid positive and negative the introduction of the MOOC. A brief description of the main advantages and disadvantages of the MOOC. In conclusion the article describes the problem of distance education. Discussion continues to be the equation of the future development of distance education.

Keywords: Distance education, online courses, MOOC, Udacity, Coursera, EDX, disadvantages MOOC, advantages MOOC

В современном глобальном информационном мире наблюдается тенденция к исчезновению грани между традиционным образованием и дистанционным, т.к большинство людей в процессе обучения прибегает к Интернету. В настоящее время в Интернете можно найти абсолютно любую интересующую тему, такое явление облегчает поиск информации и сокращает время.

Современные студенты являются информационным поколением, т.е. наличие электронных образовательных программ, учебников, заданий не выходит за рамки привычной жизни. Информационное обеспечение в ряде случаев помогает учащимся получать знания, умения, а также продвигаться по карьерной лестнице. В связи с быстрым, стремительным развитием технологий в таких же темпах должны развиваться и информационные образовательные технологии, в частности, дистанционное или онлайн-образование. Дистанционное образование является альтернативой, позволяющей решить проблемы современности – быстрое информационное развитие.

Онлайн-образование и дистанционное образование считается проявлением процесса виртуализации общества. Статья затрагивает положительные и отрицательные моменты от введения дистанционного электронного образования, в частности, от онлайн-курсов, которые так прорекламированы в нынешней системе образовательных учреждений.

История появления дистанционного образования

История появления дистанционного образования начинается с 1700-х годов. В 1728 году Калеб Филипс подал в бостонскую газету объявление о наборе студентов для изучения стенографии в любой точке страны путем обмена писем. Это послужило началом образования на расстоянии.

Огромный вклад внес в развитие дистанционного образования Исаак Питман. В 1840 году он рассылал по почте всем желающим письма со своими уроками. Следующими были Ч. Тусен и Г. Ланченштейдт, которые в 1856 году основали институт за-

очной формы образования в Берлине. Обучение проводилось все также рассылкой писем с учебным материалом, контрольных работ и т.д.

В 1873 году были созданы первые заочные школы в США. Полагают что, Анна Элиот Тикнор впервые обосновала общество Тикнор для женщин, студенты обучались на расстоянии при помощи почтовых пересылок. Годом позже, в 1874 Айзек Питман, предложил создать свою программу обучения посредством почты.

Вскоре после этого, в 1892 году, университет Чикаго создал первую дистанционную программу, став тем самым, первым дистанционным учебным заведением США. С 1899 года в Канаде Королевский университет стал обучать студентов на расстоянии.

В 1906 году начальные школы Калверт в Балтиморе начали также преподавать обучение на расстоянии.

На протяжении первой половины XX столетия с появлением новых технологий ускорялся процесс развития дистанционного образования, оно было предложено в различных форматах и для широкого круга обучающихся. Итак, с изобретением радио процесс разработки обучения на расстоянии ускорился, стали доступны новые формы работы с учащимися. Считается, что первый университет, который внедрил радио в обучение, был Государственный Университет Пенсильвании, в 1922. Вскоре после этого, в 1925 году, государственный университет Айовы начал предлагать кредиты для обучения в течение пяти курсов радиовещания. А в 1934 году этот же университет запустил первый в мире образовательный канал, который работает и по сей день.

С появлением телевидения в 1950-х годах развились телевизионные курсы. Итак, к 1953 году телевизионное вещание курсов стало весьма распространено среди университетов США и Европы.

Университет Висконсиса в 1965 году внедрил масштабную образовательную программу для врачей, используя при этом формат телефонного преподавания. В 1968 году можно было получить аккредитованный диплом на базе дистанционного образования в университете Линкольна, Небраски.

В 1960-е годы дистанционное образование получило международное признание и стало активно развиваться при поддержке ЮНЕСКО. В 1963 году премьер-министр Англии Г. Вильсон объявил о создании «эфирного университета», который предполагал объединить все учебные заведения, использующие дистанционное образование. В 1969 году в Англии был создан Открытый университет (Open University). На сегодняшний день этот университет пользуется большой популярностью, в нем обучается свыше 200000 студентов из разных стран по различным направлениям.

В 1970 году была создана калифорнийская рабочая группа, целью которой была разработка учебных телевизионных курсов. Позднее была создана целая организация Coastline Community College, предлагавшая учебные фильмы университетам, библиотекам и каналам общественного телевидения. В 1976 году был открыт первый «виртуальный колледж», который обучал по программе Coastline. Тем не менее одна технология быстро сменяла другую, и вскоре было предложено преподавать онлайн-курсы через спутниковые станции, тогда была заложена основа интернета.

Со временем для дистанционного обучения стали использовать компьютеры. Еще в 60-х гг. компания IBM разработала уникальную программу дистанционного обучения Coursewriter. Ее можно было настраивать на различные виды занятий, и она использовалась в университете Альберты с 1968 по 1980-е гг. на 17 различных курсах.

С изобретением интернета человечество шагнуло еще на шаг вперед в образовательных технологиях.

На протяжении 80-х годов технологии обучения в режиме реального времени совершенствовались, завоевывали популярность у компаний и образовательных учреждений. В 1981 году институт стратегии и управления в США начал разрабатывать программу онлайн-курсов. В 1985 году юго-восточный университет предложил аккредитованные дипломы, получаемые через систему онлайн-курсов. В 1989 году был запущен университет Феникса, обучение проводилось в режиме реального времени.

На протяжении 1990-х годов образовательные учреждения использовали различные технологии дистанционного образования как в режиме синхронного, так и асинхронного обучения.

В 1992 году университет штата Мичиган разработал с помощью компьютера индивидуальный подход к онлайн-обучению. В 1994 году университет предло-

жил виртуальную школу обучения (VSS) некоторым своим студентам-психологам. Кроме этого, в 1994 году компания в Нью-Гемпшире, занимающаяся дистанционным образованием, разработала программу CALCampus, предоставляющую возможность обучения, администрирования и пересылки материалов исключительно через интернет.

В 1997 году компания Blackboard разработала стандартную платформу для управления и предоставления курсов. В настоящее время компания является мировым лидером в сфере дистанционных технологий, продукты которой используют более 10000 организаций по всему миру.

В 2000-х годах дистанционное обучение стало доминирующим. Система интернета совершенствовалась, становилась более доступной, также развивались и технологии дистанционного образования. В результате количество университетов, использующих интернет-технологии, выросло.

В РФ дистанционное образование возникло 30 мая 1997 года, когда вышел приказ № 1050 Минобразования России, который позволял проводить эксперименты в сфере онлайн образования.

В настоящее время дистанционное обучение набирает все большую популярность, так как наблюдается увеличение количества людей, которые желают получить образование, но не имеют возможности это сделать в форме дневного обучения.

В 2011 году осенью профессора из Стенфордского университета, Себастьян Тран и Питер Норвиг, открыли вводный онлайн-курс по основам искусственного интеллекта. В свою очередь, такое открытие курсов привлекло более 160000 студентов из 190 стран, которые посетили курсы через Интернет. Значительная часть обучающихся со временем удалилась, но 23 тысячи самых стойких завершили курс обучения. Успех, который был получен Себастьяном Траном, вдохновил другие университеты (Принстон, штат Пенсильвания, университет Мичиган) открыть свои онлайн-курсы. Далее ученые из Стенфорда, создали Udacity – веб-сайт, мощный поставщик онлайн-курсов. Следующим этапом в развитии дистанционного образования, является открытие многофункциональных массовых онлайн-курсов (massive open online courses, MOOC) – это платформы, предлагающие своим слушателям учебные программы разных университетов.

Основные платформы онлайн-курсов

Udacity курсы включают в себя лекции-видео, тесты и домашние задания. Видео длятся примерно пять минут или меньше.

Udacity стимулирует активную позицию студента, участие в студенческом, академическом сообществе, в частности, через рейтинг активности. Приветствуется публикация вопросов и помощь-консультация на форумах. Форум – место, где обучающиеся задают вопросы, помогают друг другу, выражают свое отношение к курсу, а также могут связаться с другими студентами для формирования учебных групп, организации реальных встреч для общения и совместного обучения.

У Udacity более мягкая политика регистрации и временным характеристикам обучения. Отличительной чертой от Coursera (курсы доступны только для определенных периодов времени) является доступность курсов, т.е. уроки доступны в любое время после их выпуска. Внутри курса имеются дедлайны (смотреть видео можно в любое время в течение недели, но в конце недели вы должны сделать домашнее задание), однако начинать курс можно в любое время. Этот подход приветствуется работающими слушателями: требования не должны быть слишком жесткими.

Дидактическими особенностями являются более короткие видеофрагменты. Видео-курсы длятся 2 минуты, иногда меньше, но не больше 6 минут; если более – делаются паузы на викторины-головоломки, тесты, чтобы обучение казалось индивидуальным.

Также отличительной положительной чертой, является то, что Udacity может помочь слушателю найти работу, поскольку формирует на каждого выпускника резюме и по его желанию посылает потенциальным работодателям. Содержание резюме определяется не только оценкой за итоговый экзамен, но и активностью студента на курсе. Еще одной особенностью Udacity является большая активность в поиске устойчивых бизнес-моделей.

В 2012 году после разработки Udacity начали свою деятельность еще две компании Coursera и MITx/EDX, которые предлагали свои онлайн-курсы самых престижных университетов Америки.

Крупнейшими поставщиками онлайн-курсов сегодня являются Coursera, EDX, Udacity.

Лидером в MOOC является проект Coursera, образованный учеными из Стэн-

фордского университета. На портале расположено более 400 курсов от лучших учебных заведений мира. По состоянию на 2014 год основная часть курсов представлена на английском языке, есть курсы на китайском, испанском, французском, русском, португальском (более десятка), имеется по несколько курсов и на других языках. Однако такая компания как ABBYY Language Services разрабатывает специальную технологическую платформу, которая позволяет волонтерам одновременно переводить субтитры к понравившимся курсам в режиме онлайн. В проекте представлены курсы по различным направлениям, таким как физика, математика, гуманитарные, медицинские, информационные и экономические науки, а также курсы по бизнесу. Продолжительность курсов составляет до десяти недель, проект предлагает полноценные видеолекции, текстовые конспекты, домашние задания, тесты и итоговые экзамены. Значительным отличием существующих онлайн-курсов является то, что это истинное университетское обучение. Оно начинается и заканчивается в определённый день. Студенты еженедельно смотрят видео и делают тестовые задания, которые нужно сдать в срок и получить за них отметки.

EDX – еще одна крупная компания, занимающаяся поставкой онлайн-курсов. Некоммерческое предприятие, которое было создано профессорами Гарвардского университета, Массачусетского технологического института (МТИ) и университета Беркли. Основной офис EDX расположен в Кэмбридже, штат Массачусетс. Управление проектом осуществляют МТИ и Гарвард. Технология обучения и методика практически такая же, как и в других МООС проектах. Лекции делятся на модули, длящиеся около 10 минут, чередуются с упражнениями.

Некоторые курсы в EDX построены на уникальном программном обеспечении, разработанном специально под конкретные темы или методики обучения. Для создания курсов привлекаются известные IT компании, программное обеспечение (ПО) которых применяется при обучении студентов. Так, заключен договор с VMware Inc, как следствие компания поставляет свое ПО для гарвардского курса «Основы компьютерных наук». Обучаемые студенты получат доступ к VMware Workstation 9 и VMware Fusion 5. Такая кооперация позволяет им запускать на своем компьютере разные виртуальные программы, такие как Linux, Windows и другие.

Также эта платформа может служить в качестве лаборатории, в которой будут собираться данные, помогающие понять, как студенты учатся.

Исходя из разнообразия обучения можно сформулировать положительные и отрицательные характеристики от МООС.

Основные преимущества от МООС

1. Предлагаемое разнообразие программ и курсов. Дистанционное образование предлагает огромный спектр выбора онлайн-курсов, сегодня каждый студент может найти любую интересующую его тему, начиная от сельского хозяйства, заканчивая медициной.

2. Более лояльные расходы на обучение. Онлайн-программы – более доступный вариант обучения, т.к. оплата значительно меньше. Отпадает необходимость посещать учебные заведения, тратиться на учебные материалы, все это доступно благодаря режиму онлайн времени. Кроме этого, многие университеты начинают принимать кредиты на получение образования с помощью МООС.

3. Комфортные условия обучения. Лекционный и другой материал предоставляется студенту в электронном виде, который выполняется и отсылается обратно т.е. походы в учебное заведение исключаются, и задания могут выполняться в любое удобное время.

4. Более тесное взаимодействие с преподавателями, общение в открытых дискуссиях на сайте и широкие возможности сосредоточиться. Это скорее преимущество для застенчивых и робких студентов, им предлагается возможность поучаствовать в опросах, предложениях, обсуждениях процесса обучения, дискутировать по трудному материалу и т.д. в онлайн-режиме, что дается легче, чем в классе с присутствием других людей. Также некоторые учащиеся утверждают, что при изучении МООС проще сосредоточиться, потому что не приходится отвлекаться на других студентов. Еще один положительный момент – проявление сотрудничества, т.е. студенты участвуют в обсуждениях, обмениваются идеями, тем самым начинают делиться своими знаниями и опытом.

5. Дополнительное образование. Студенты могут одновременно работать и учиться благодаря МООС, повышать свои

знания, что в последующем влияет на карьерный рост.

6. Повышение квалификации. Имеются широкие возможности повысить свою квалификацию уже имеющейся профессии или получить дополнительные более глубокие знания, без отрыва от работы.

7. Отсутствие каких-либо требований. Все, что нужно для регистрации, – Интернет. Также отсутствуют ограничения по поводу возраста, образования и т.д.

Основные недостатки от МООС

1. Массовость курсов. Соотношение преподавателей и студентов во всех учебных заведениях должно быть пропорциональным, чтобы обеспечивать качественное образование всех учащихся. Преподаватель имеет возможность выявить и работать с более слабыми студентами в стенах университета, система МООС это исключает, так как на онлайн-курсы записывается огромное количество студентов. Проработать с такой массой не под силу штатным преподавателям, выявить слабого и сильного студента не представляется возможным, в результате чего студенты учатся сами по себе т.е. отсутствует индивидуальный подход к студенту.

2. Проблемы с мотивацией. Отсутствует мера штрафов за незавершенность обучения. Огромное количество начинающих бросает обучение из-за отсутствия мотивации. При окончании традиционного университета существует перспектива будущего трудоустройства, и по окончании выдается диплом сертифицированного образца. В случае незавершения обучении студенту грозит отчисление, без выдачи какого-либо документа. Из этой проблемы вытекает и следующий недостаток.

3. Незавершенность курсов. Согласно данным статистики около 90 % зарегистрировавшихся не завершает курсы до конца. Это объясняется тем, что многие люди записываются на онлайн-курсы из любопытства, и в конце интерес к обучению иссякает.

4. Качество системы оценивания и качество предлагаемых материалов. При электронном обучении исключаются практические и лабораторные занятия, необходимые для закрепления теоретического материала. Наблюдаются пробелы в оценивании, которое производится компьютером, как следствие – проблема оценивания огромного числа научных и творческих трудов. Отсутствует контроль над полученными знаниями, студенты, отвечая на тестовые задания или решая творческие вопросы, зачастую пользуются дополнительными материалами, тем самым исключается самовыражение собственных мыслей и устные ответы.

5. В отечественной системе образования присутствует недостаток кадрового обеспечения ведения онлайн-курсов. Большинство преподавателей не подготовлены к более массированному переходу на электронное обучение как профессионально, так и морально.

Все несовершенства МООС вытекают одно из другого и взаимосвязаны друг с другом. Если решить систему оценки и мотивации, сразу разрешаются проблемы незавершенности курсов и массовости.

В настоящее время МООС является темой дискуссии на предмет будущего высшего образования. С уверенностью сказать, что онлайн-курсы полностью заменят традиционное образование, утверждать пока рано. Чтобы повсеместно внедриться в обучение, МООС должны совершенствоваться. В первую очередь, необходимо преодолеть языковой барьер, создать курсы, удовлетворяющие всемирную аудиторию. Остается неразрешенный вопрос о сертификации и аккредитации знаний, полученных при обучении МООС. Из вышесказанного следует, что положительных качеств от МООС несомненно больше, но, как и любая, новая экспериментальная технология, МООС должны пройти проверку временем.

В заключение можно утверждать, что проявление МООС, как системы образования, носит спонтанный характер, который нуждается в более глубокой доработке. Сегодня дистанционное образование может служить лишь дополнением к традиционной форме, наиболее эффективным внедрением будет сочетание этих двух моделей образования.

Список литературы

1. Шаповалов А.С. От «E-LEARNING» К «E-LEARNING 2.0» и «MASSIVE OPEN ONLINE COURSES»: Развитие онлайн-обучения. // Международный журнал экспериментального образования – 2014 – № 7 – С. 52–55. [Электронный ресурс]. URL: http://www.rae.ru/meo/?section=content&op=show_article&article_id=5551 (дата обращения 12.12.2014).

2. Пьянников М.М. К вопросу об истории дистанционного образования // Педагогика и психология. – 2011. – № 5. – С. 119–123.

3. Московский Центр Дистанционного Образования: EDX – самая интеллектуальная МООС платформа в американском дистанционном образовании. [Электронный ре-

сурс]. URL: http://bakalavr-magistr.ru/news/177 (дата обращения 10.12.2014).

4. Тимкин С.Л. Udacity – возмутитель спокойствия в системе высшего образования США // Института непрерывного и открытого образования Омского государственного университета им. Ф.М. Достоевского. [Электронный ресурс]. URL: http://omsu.ru/page.php?id=4137 (дата обращения 8.12.2014).

5. Miller G. History of Distance Learning. Education Guidance. American Inter Continental University Online. 10.11.2014. [Электронный ресурс]. URL: http://www.worldwidelearn.com/education-articles/history-of-distance-learning.html (дата обращения 28.11.2014).

6. Aspillera M. What Are the Potential Benefits of Online Learning? Education Guidance. WorldWideLearn. 05.08.2010. [Электронный ресурс].URL: http://www.worldwidelearn.com/education-articles/benefits-of-online-learning.htm (дата обращения 15.12.2014).

7. Writers S. 10 Advantages to Taking Online Classes. Open Education Database. 12.01.2012. [Электронный ресурс]. URL: http://oedb.org/ilibrarian/10-advantages-to-taking-online-classes/.

References

1. Shapovalov A.S. Ot «E-LEARNING» K «E-LEARNING 2.0» i «MASSIVE OPEN ONLINE COURSES»: Razvitie onlajn-obuchenija. // Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija 2014 no. 7 pp. 52–55. [Jelektronnyj resurs]. URL: http://www.rae.ru/meo/?section=content&op=show_article&article_id=5551 (data obrashhenija 12.12.2014).

2. P'jannikov M.M. K voprosu ob istorii distancionnogo obrazovanija // Pedagogika i psihologija. 2011. no. 5. pp. 119–123.

3. Moskovskij Centr Distancionnogo Obrazovanija: EDX samaja intellektual'naja MOOS platforma v amerikanskom distancionnom obrazovanii. [Jelektronnyj resurs]. URL: http://bakalavr-magistr.ru/news/177 (data obrashhenija 10.12.2014).

4. Timkin S.L. Udacity vozmutitel' spokojstvija v sisteme vysshego obrazovanija SShA // Instituta nepreryvnogo i otkrytogo obrazovanija Omskogo gosudarstvennogo universiteta im. F.M. Dostoevskogo. [Jelektronnyj resurs]. URL: http://omsu.ru/page.php?id=4137 (data obrashhenija 8.12.2014).

5. Miller G. History of Distance Learning. Education Guidance. American Inter Continental University Online. 10.11.2014. [Jelektronnyj resurs]. URL: http://www.worldwidelearn.com/education-articles/history-of-distance-learning.html (data obrashhenija 28.11.2014).

6. Aspillera M. What Are the Potential Benefits of Online Learning? Education Guidance. WorldWideLearn. 05.08.2010. [Jelektronnyj resurs].URL: http://www.worldwidelearn.com/education-articles/benefits-of-online-learning.htm (data obrashhenija 15.12.2014).

7. Writers S. 10 Advantages to Taking Online Classes. Open Education Database. 12.01.2012. [Jelektronnyj resurs]. URL: http://oedb.org/ilibrarian/10-advantages-to-taking-online-classes/.

УДК 37.01

СПЕЦИФИКА ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ ВОСПИТАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ШКОЛЫ

Ульянова И.В.

ФГКОУ ВПО «Московский университет МВД России им. В.Я. Кикотя», Москва, e-mail: iva2958@mail.ru

Подчеркнуты беспрецедентное значение воспитательной системы школы в воспитании подрастающего поколения, риск ее девальвации в современных образовательных условиях России. Представлены подходы к диагностике воспитательной системы школы, проведен анализ взаимосвязи диагностики психологической и педагогической. Раскрыты особенности воспитательной системы формирования смысложизненных ориентаций учащихся средней школы.

Ключевые слова: воспитательная система школы, диагностика психологическая, диагностика педагогическая

THE SPECIFICS OF METHODS OF DIAGNOSIS OF EDUCATIONAL SYSTEM OF MODERN SCHOOL

Ulyanova I.V.

FGKOU VPO «Moscow University of Russian Interior Ministry them. V.J. Kikot», Moscow, e-mail: iva2958@mail.ru

Emphasized unprecedented value of the educational system of school in the education of the rising generation, the risk of its devaluation in modern educational conditions in Russia. Offered the methods to the diagnosis of the educational system of the school, analysed the interrelation of psychological and pedagogical diagnostic. Developed features of educational system of forming of the meaning of life orientations of high school students.

Keywords: educational system of school, psychological diagnostics, pedagogical diagnostics

Воспитательная система школы – явление, которое, без преувеличения, можно назвать педагогическим открытием мирового значения. На взгляд Л.И. Новиковой, Н.Л. Селивановой и других специалистов Центра теории воспитания (ИТИП РАО, Москва), – это «целостный социальный организм, функционирующий при условии взаимодействия основных компонентов воспитания (субъектов, цели, содержания и способов деятельности, отношений)», способный гуманизировать микросоциум и обладающий такими интегративными характеристиками, как образ коллектива, его психологический климат. В состав любой воспитательной системы включено четыре составляющих:

1) комплекс воспитательных задач, определяющих содержание организуемого в ней воспитательного процесса;

2) материальная база, обеспечивающая решение поставленных задач;

3) воспитательный процесс, направленный на организацию жизнедеятельности детей, на их всестороннее развитие;

4) субъекты воспитания (педагоги, шефы, сами дети, принимающие участие в управлении воспитательным процессом) [8].

«Воспитательными системами обладают те школы, как целостности, которые создают условия социальной защищенности, психологической комфортности воспитанника и педагога, обеспечивают возможность их личностного роста и самореализации» [9].

Взаимосвязанные компоненты воспитательной системы составляют целостную социально-педагогическую структуру, которая в настоящий исторический момент должна быть сориентирована на комплексную и разноуровневую деятельность педагогического коллектива, в которой неразрывно слиты воспитание и обучение [10: 365–366]. В.А. Сластенин замечает: воспитательная и дидактическая системы не что иное, как педагогическая система в динамике, как педагогический процесс. Термины «воспитательная система» и «дидактическая система» выражают те доминирующие задачи, для решения которых они создаются; но это не означает, что в первом случае не предусматриваются элементы обучения, а во втором не предполагается воспитание в процессе обучения. И далее: любое образовательное учреждение, в основе деятельности которого лежат нетрадиционные подходы, идеи, можно отнести к авторским педагогическим системам, назвать авторской школой. К ним по праву можно причислить педагогические системы Я.А. Коменского, К.Д. Ушинского, Л.Н. Толстого, В.А. Сухомлинского, В.А. Караковского и многие другие системы педагогов-классиков, современных педагогов-новаторов

и руководителей учебно-воспитательных учреждений [10: 365–387]. Из вышесказанного для нас важно то, что в определенных условиях воспитательная система школы способна стать аналогом педагогической системы школы, включая в себя систему дидактическую. Мы представляем воспитательную систему как:

1) сегмент социокультурного пространства общества, отражающий его противоречия и одновременно стабилизирующий и гуманизирующий социум;

2) целостный педагогический процесс, в котором взаимообусловлены воспитание и обучение, в устойчивой взаимосвязи представлены компоненты: субъекты, отношения, содержание образования, его средства, цель и концепция как идеологическое ядро системы, технология и программа реализации [12].

В настоящее время, когда проводится глобальное реформирование российской системы образования, с каждым годом выявляется все больше несогласованности в появляющихся на свет законодательных документах. Например, Федеральный закон РФ от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» увидел свет позже Федеральных государственных образовательных стандартов второго поколения (были приняты: для начального общего образования (1–4 классы) 6 октября 2009 года, для основного общего образования (5–9 классы) – 17 декабря 2010 года, для среднего (полного) общего образования (10–11 классы) – 17 мая 2012 года). Эти стандарты ориентированы на результат и развитие универсальных учебных действий. Сравнивая многие положения ФГОС с положениями Закона, можно выявить, что в первых воспитательная компонента не актуализируется, в то время как в базовом документе она обозначена приоритетной (Ст. 2, Ст. 3). Данную рассогласованность можно назвать точкой бифуркации, когда ранее устойчивой системе, способной гасить случайные отклонения от основного направления, навязываются элементы, ведущие к неустойчивости, позже – к хаосу.

Как показала практика педагогики сотрудничества, личностно развивающего образования, именно воспитательная система школы способна придать стабильность и перспективу образовательному процессу. Очевидно, что полноценное, широкомасштабное возрождение воспитательной системы в современных образовательных условиях не только необходимо, но и требует развития, подкрепляясь результатами теоретических и практических исследований, обогащения актуальными технологиями с учетом новых социокультурных реалий.

Особое место в данном процессе занимает диагностика эффективности функционирования воспитательной системы школы.

В воспитательной системе формирования смысложизненных ориентаций школьников И.В. Ульянова (2012) диагностика воспитательной системы объединяет диагностику психологическую и педагогическую [12].

Психологическая диагностика – специальная процедура, в процессе которой на основе анализа и синтеза Q-данных (личностных опросников, самооценочных анкет); T-данных (тестов достижений, объективных тестов); L-данных (экспертных оценок) – психолог, социальный педагог (т.е. специалисты, имеющие психологическое образование) осуществляют определение значений некоторых психологических феноменов, раскрывают особенности развития личности и устанавливают психологический диагноз как соответствие уровня развития личности социально-психологической норме [13].

Педагогическая диагностика – специальная процедура (ограничиваемся здесь школьным пространством), на основе которой по совокупности педагогических критериев оценивается качество образовательного процесса, воспитательной системы, образовательного пространства, уровней воспитанности, обученности учащихся, профессиональной деятельности педагога.

В повседневной практике педагогическая диагностика нередко подменяется психологической; учителю, воспитателю, не обладающим специальным образованием, предлагается выполнять функции психолога, что вызывает определенную опасность, ибо в связи с этим снижается степень самостоятельности педагогики как автономной области научного знания, а сам педагог выводится за границы сферы своей профессиональной компетенции.

В то же время в современной научной литературе традиционно представлены такие виды оценивания степени эффективности педагогического процесса, как мониторинг, педагогическое наблюдение, контроль, анализ, обобщение, оценка продуктов деятельности и др. [10]. Учитывая, что педагогической диагностике подвергается целостный педагогический процесс, сублимирующий воспитание, обучение

и развитие, следует подчеркнуть: пока в педагогической практике по традиции более пристальному вниманию специалистов подвергается уровень обученности учащихся. В частности, В.И. Звонниковым разработана концепция педагогических измерений в управлении качества обучения (эксперимент по введению ЕГЭ), в которой выявляется приоритет прагматического подхода к процессу модернизации современного образования, само образование понимается узко: только как обучение [4]. Очевидно, что сугубо дидактический подход сужает диапазон педагогических измерений, оставляя без пристального педагогического внимания процесс воспитания учащихся.

Педагогический диагноз, ориентированный на *диагностику воспитанности* человека, *воспитательной системы*, ждет своего изучения в новых политических, социокультурных, образовательных условиях. Хотя определенные попытки в данном направлении осуществляются В.С. Кукушиным, Н.Е. Щурковой, А.В. Ясвиным и др., В.В. Краевский подчеркивает: «Самое трудное – это проверить воспитательный потенциал, то есть опыт эмоционально-ценностных отношений. И… < > речь идет не о нажиме, не о том, чтобы навязать человеку определенные заданные ценности и отношения. Это было бы уже индоктринацией, противоречащей духу времени. Речь идет о наличии в содержании образования личностных ориентаций. Есть у человека личностная ориентация или ее нет. Способен он к нравственному выбору, оценке своих собственных действий, действий окружающих или нет. Ряд современных исследователей рекомендует диагностировать образовательное пространство школы как совокупность оптимальных условий личностного развития учащихся» [6].

П.В. Степанов, И.В. Степанова и др. предостерегают педагогическое сообщество от формального подхода к диагностике воспитанности учащихся, замечают: этот процесс преимущественно «завязан» на чиновничьих представлениях о стандартизированности воспитания, плановых мероприятиях, инструкциях. В то время как современному, гуманно ориентированному педагогу важно ориентироваться не на количество проведенных мероприятий, а на качество профессиональных взаимоотношений с подопечными, личностный рост каждого воспитанника. Сегодня же смыслом диагностики является преимущественно не поиск педагогами своих профессиональных проблем, а вынужденное желание показать себя начальству с лучшей стороны. Исследователи убеждают: результаты анализа динамики изменения показателей воспитанности обучающихся школы не являются точным диагнозом воспитанности детей, это тенденции развития, это повод для педагогического размышления администрации и педагогического коллектива. Например, проводя диагностику развития сферы ценностного отношения (воспитанности) учащихся, учителя, классные руководители выявляют особенности отношений школьников к себе, окружающим, труду, знаниям, культуре и др., что служит показателем сформированности социокультурных компетенций личности, помогает рационально планировать воспитательную работу на следующий учебный год с каждым учеником и ученическим коллективом [11].

В.П. Добышева, А.М. Рябченко рекомендуют для оценки эффективности воспитательной системы, ее жизнеспособности учитывать качественные изменения, происходящие как в характеристиках отдельных субъектов воспитательной системы, так и в образе просветительного учреждения в целом. Предлагается сопоставлять следующий перечень количественных показателей воспитательной системы: число детей, участвующих в работе различных кружков, студий, секций, клубов как в школе, так и внешкольных учреждениях дополнительного образования; социальная активность, проявляющаяся в количестве участников и числе акций общественно полезных дел, милосердия, экологического движения; степень участия родителей учащихся в общешкольных воспитательных и общественно полезных акциях и делах; количество преступлений и правонарушений, совершенных учащимися; число детей, поставленных на административный учет за факты асоциального поведения. Обращает на себя внимание позиция Б.П. Битинаса, который рассматривает использование методов анкетирования и тестирования для диагностики воспитанности учащихся как малоэффективное. Ученым предлагается посредством специального наблюдения отслеживать направленность, устойчивость, активность позиций личности в соответствии с 4 уровнями: активная позиция, пассивная позитивная позиция, неустойчивая позиция, негативная позиция. В.Г. Максимов, разделяя диагностику на педагогическую и психологическую, в то же время называет предме-

том педагогики (и педагогической диагностики) личность, сужая тем самым регион исследований сугубо педагогического характера [7].

Сравнивая различные научные позиции, следует обращать внимание на неоднозначность мнений относительно сущности самой педагогики, ее предмета. Для нас важна позиция специалистов МПГУ: предмет педагогики – это совокупность закономерностей, методов, форм организации образовательного процесса. Соответственно, в педагогическом поле исследования диагностировать следует целостный педагогический процесс с учетом развития личностных качеств его субъектов. Л.К. Гребенкиной реализована идея оценивать уровень сформированности воспитательной системы школы посредством критерия факта (существует ли в школе воспитательная система, упорядочена ли жизнедеятельность школы, существует ли в ней единый коллектив, интегрированы ли педагогические усилия) и критерия качества (приближенность системы к поставленным целям; общий психологический климат школы, стиль отношений, самочувствие ученика, его защищенность; степень воспитанности школьников). Исследователь предлагает оценивать степень воспитанности учащихся с учетом их защищенности, удовлетворенности самореализацией в воспитательной системе школы) [3].

Об эффективности воспитательного процесса следует судить в двух планах: результативном и процессуальном, – указывает В.В. Воронов. Первое означает, что *воспитание тем эффективнее, чем больше результаты совпадают с целями. Результативность* проявляется в уровне воспитанности учащихся, который выражается в показателях – наблюдаемых признаках поведения и сознания: умении и знании учащихся, сформированности коллективных и межличностных отношений, социальной активности, наличии нравственных норм, развитости эстетических вкусов и пр. Уровень воспитанности определяется методами диагностики.

В качестве ориентировочной основы экспертизы образовательной среды представлены следующие варианты:

● *Диагностика реальной образовательной среды* (ведущие направления: выявление внутренних целевых установок школы; определение средств достижения результатов; оценка результатов развития умственных способностей детей, их личностных и социальных особенностей, степени развитости мотивационной сферы) – Н.И. Поливанова, И.В. Рубцов и др.

● *Психологическая диагностика безопасности образовательной среды* (ведущие критерии: отношение к среде, психическое здоровье, удовлетворенность ее субъектов основными характеристиками взаимодействия) – И.А. Баева.

● *Диагностика образовательной среды на основе векторного моделирования* (шкалы «Активность», «Пассивность», «Свобода», «Зависимость») – В.А. Ясвин.

На основе вышесказанного появляется возможность конкретизировать сущность *педагогической диагностики:* она не подменяет психологию в области исследования личности и группы, но в то же время опирается на ее данные; направлена на оценивание организации образовательного процесса (как синтеза воспитания и обучения, целостного педагогического процесса) и особенностей поведения, деятельности его субъектов, их способностей к самовоспитанию, самообучению, саморазвитию.

На наш взгляд, современная образовательная практика достигла того уровня, когда возможна ***реализация интегративного подхода (сублимирующего психологический и педагогический) к диагностике воспитательной системы, образовательного процесса, образовательной среды, классного сообщества, развития личности ученика, уровней его обученности и воспитанности, социальной зрелости.*** Это позволяет объединить усилия учителя и психолога, сохраняя профессиональную самостоятельность их деятельности.

В воспитательной системе формирования смысложизненных ориентаций учащихся школы в рамках проводимого эксперимента диагностика образовательного процесса, деятельности педагогического коллектива с учетом функционирования в нем воспитательной системы осуществлялась представителями Управления образования посредством независимой экспертизы, родительской общественностью. Диагностика сформированности смысложизненных ориентаций учащихся как педагогического феномена (самовоспитание и самообучение в образовательном процессе на основе интериоризации гуманистических ценностей, постановки просоциальных жизненных целей, организации целенаправленной деятельности, поведения, функционирования класса как содружества) проводилась учителем, классным

руководителем при содействии педагога-психолога, социального педагога, педагога-логопеда с опорой на направленное наблюдение, анкетирование, анализ поступков, поведения, характера взаимоотношений ученика с социумом, оценку продуктов деятельности, научной фотографии, участие в различных видах деятельности, готовности к самовоспитанию (посредством воспитания), самообучению (посредством обучения). Как психологический феномен, формирование смысложизненных ориентаций изучалось педагогом-психологом, социальным педагогом посредством объективации результатов психологических исследований. Траектория развития личности ученика, классного сообщества обсуждались специалистами совместно с родителями, самими учащимися, находясь под контролем администрации школы. Для разрешения проблемных ситуаций систематически собирались социально-психолого-педагогические консилиумы, участниками которых были классный руководитель, учителя-предметники, педагог-психолог, директор, завучи школы, родители ученика, иногда – его наставники, преподаватели из учреждений дополнительного образования. Опыт показал, что в подобном составе анализ возникших педагогических противоречий происходит оперативно, целесообразно. Такое взаимодействие позволяет оптимизировать образовательные условия, активизировать субъектную, субъективную позиции воспитанников, их родителей.

В модели комплексной диагностики воспитательной системы по формированию смысложизненных ориентаций учащихся синтезируются диагностика педагогическая и психологическая. Диагностические критерии:

1) социально-педагогический;
2) общепедагогический;
3) психологический.

1. Социально-педагогический критерий (результаты сравниваются с показателями по городу, стране); аспекты:

а) соответствие воспитательной системы социальному заказу общества и востребованность школы социумом;

б) уровень воспитанности учащихся (отсутствие правонарушений, противоправных действий со стороны учащихся);

в) уровень обученности учащихся (результаты учебного года, сдачи ГИА, ЕГЭ).

2. Общепедагогический критерий (оценка образовательного процесса как смысложизненноориентационного).

1. Объективный аспект. Соответствие образовательного пространства школы формальным признакам смысложизненноориентационной воспитательной системы школы; признаки оценивания:

а) организация деятельности педагогического коллектива с опорой на методологию (теорию и технологию) смысложизненноориентационного направления;

б) функционирование смысложизненноориентационных векторов в воспитательной системе;

в) наличие смысложизненноориентационного пространства школы с широкой сетью специальных зон, терапевтических пространств (песко-, игро-, библио- , музыко-, кино- и др. видов);

г) реализация смысложизненноориентационных воспитательных и учебных технологий;

д) доверительные отношения педагогического коллектива с родителями (родители участвуют в жизни и класса и школы, тесно взаимодействуют с социально-психологической службой);

е) систематическое целесообразное проведение диагностических процедур, в том числе психолого-педагогических консилиумов;

ж) широта образовательного пространства (местные экскурсии, путешествия, достаточная материальная база, посещение учреждений культуры, приглашение гостей, участие школьников в работе клубов, кружков, секций, специализированных школ);

з) интенсивность образовательного пространства (реализация интерактивных форм обучения и воспитания; организация активного отдыха учащихся посредством специальных программ);

и) обобщенность и осознаваемость образовательного пространства (педагогический коллектив – команда единомышленников, реализующая концепцию воспитательной системы, классные группы – группы-содружества);

к) соответствие проводимых мероприятий воспитательным и учебным целям образовательной системы страны и концептуальным положениям воспитательной системы учреждения;

л) личностно-профессиональный рост специалистов образовательного учреждения, выражающийся в самосовершенствовании (самообразовании, самовоспитании, саморазвитии) и использовании технологий смысложизненноориентационного направления;

м) просоциальная самореализация учащихся, выпускников школы.

2. Субъектный аспект. На основе экспертного наблюдения за поведением учащихся, индивидуальных бесед, оценок результатов продуктов их деятельности (рефлексивных сочинений, рисунков, фотографий) оценивается степень воспитанности воспитанников как личностей, формирующих смысложизненные ориентации, как субъектов взаимодействия в образовательном пространстве учреждения.

Признаки оценивания:

1. Ориентация воспитанников в своей деятельности, поступках на гуманистические ценности.

2. Сформированность у учеников устойчивых, соответствующих возрасту представлений об особенностях внутреннего мира человека, семьи, профессии, общества, природы (на уровне социокультурных смыслообразов), о социоэкзистенциальных Я-концептах (Я-сын, Я-ученик, Я-друг, Я-гражданин и проч.).

3. Социальная активность, целенаправленность деятельности учащихся (участие в делах класса, школы, ответственное отношение к учебе, занятия по интересам в школе и вне ее).

4. Активное включение учащихся (в соответствии с возрастом) в смысложизненноориентационные ведущие и специальные виды деятельности.

5. Способность воспитанников самостоятельно отражать вопросы смысложизненноориентационного характера в аналитических, творческих работах (технологических проектах, сочинениях, рисунках и проч.).

6. Владение учащимися навыками работы по «Линии жизни».

7. Умение учащихся подводить итоги на основе участия в анкетировании «Чем меня обогатил данный учебный год».

8. Отношение учащихся к классу как содружеству.

3. Психологический критерий (оценивают педагог-психолог, социальный педагог).

1. Объективный аспект, как обеспечение психологического комфорта личности в учреждении, что выражается в следующих признаках:

а) свободе самовыражения субъектов, осознанно ограниченной морально-нравственными нормами поведения; аутентичности, конгруэнтности детей и взрослых;

б) проявлении учащимися, педагогами толерантности, эмпатии ко всем субъектам образовательной среды при сохранении собственной позиции;

в) оптимизме (преобладают улыбки, доброжелательный тон; очевидно наличие гуманно ориентированных мечтаний, перспектив просоциальной деятельности у всех субъектов педагогического процесса);

г) высокой познавательной активности детей и взрослых;

д) наличии у субъектов образовательного процесса устойчивых позитивных интересов; способности занять себя;

е) желании заботиться о своем здоровье, сохранять материальные и духовные ценности окружающей среды, приумножать их;

ж) адекватном отношении к происходящим событиям при достаточной самокритичности, в том числе и ситуациям тестирования, участию в тренингах;

з) личностно-профессиональная готовность педагога к организации в учреждении педагогической работы смысложизненно-ориентационного уровня.

2. *Субъективный (экзистенциальный) аспект* (эмоциональная удовлетворенность субъектов образовательным процессом, их личностный рост).

1 блок. Самооценка состояния внутренней среды личности, специальной группы

а) ученика,

б) ученического сообщества,

в) педагога,

г) педагогического коллектива посредством анкетирования (Анкета «Оцени свое состояние») – предлагается учащимся с 7-го класса ежегодно, учащиеся фиксируют степень удовлетворенность собой (по желанию ответы анонимны).

Оценка состояния педагога проводится по тем же параметрам, что и ученика; понятия «взрослые, семья, учителя» заменяются на понятия «администрация и коллеги, семья, ученики».

2 блок. Психологическое тестирование

Посредством тестирования отслеживается развитие сфер личности учащихся на основе семантического подхода (Шевандрин) [13].

Результаты педагогических экспертных наблюдений, проведенных в рамках смысложизненноориентационной воспитательной системы, соотносятся с результатами психологических наблюдений и тестирования. Важнейшим принципом экспертизы является результативная относительность, т.е. сравнение конкретных показателей с предыдущими и выявление положительной динамики.

Программа диагностики выстроена в соответствии со ступенями обучения школьников. С первого класса оформляется социально-психолого-педагогическая карта класса, в которой фиксируются базовые показатели личности учащихся, особенности классной группы, семей учащихся, достижения школьников, их проблемы, отмечаются актуальные задачи воспитания.

Список литературы

1. Амонашвили Ш.А. Личностно-гуманная основа педагогического процесса. – Минск: Университет – школе, 1990. – 560 с.

2. Воспитание в контексте междисциплинарного подхода: материалы вторых всероссийских педагогических чтений, посвященных творческому наследию Л.И. Новиковой (г. Владимир, 12–16 октября 2009 г.) / Под ред. А.В. Гаврилина и Н.Л. Селивановой. – Владимир.: Изд-ль И. Шалыгина, 2009. – 436 с.

3. Гребенкина Л.К. Методика воспитательной работы: учебное пособие для студентов вузов. – М.: «Академия», 2008. – 158 с.

4. Звонников В.И. Педагогические измерения в управлении качеством обучения: автореф. дисс…д-ра.пед. наук: 13.00.01. – Ростов-н/Д., 2006. – 54 с.

5. Караковский В.А. Воспитание? Воспитание… Воспитание! Теория и практика воспитательных систем / В.А. Караковский, Л.И. Новикова, Н.Л. Селиванова. – М.: Новая школа, 1996. – 160 с.

6. Краевский В.В. Образование в судьбе современной России (круглый стол) // Научно-теоретический журнал «Педагогика». – 2008. – № 1. – С. 4–5.

7. Максимов В.Г. Педагогическая диагностика в школе. – М.: «Академия», 2002. – 272 с.

8. Новикова Л.И. Школа и среда. – М.: Знание, 1985. – 80 с.

9. Новикова Л.И. Воспитание как педагогическая категория // Воспитание как научная категория и феномен социальной практики. Материалы Всерос. науч.-практич. конф. Ч. 1. Владимир, 2001. – С. 5–11.

10. Сластенин В.А., Исаев И.Ф., Шиянов Е.Н. Педагогика – М.: Издательский центр «Академия», 2002. – 576 с.

11. Степанов П.В. Развитие школы как воспитательной системы. – М.: Центр «Педагогический поиск», 2009. – 240 с.

12. Ульянова И.В. Воспитательная система формирования смысложизненных ориентаций учащихся средней школы: дисс…д-ра пед. наук: 13. 00. 01. – Владимир, 2012. – 401 с.

13. Шевандрин Н.И. Психодиагностика, коррекция и развитие личности. – М.: Владос, 1998. – 512 с.

References

1. Amonashvili Sh.A. Lichnostno-gumannaja osnova pedagogicheskogo processa. Minsk: Universitet shkole, 1990. 560 p.

2. Vospitanie v kontekste mezhdisciplinarnogo podhoda: materialy vtoryh vserossijskih pedagogicheskih chtenij, posvjashhennyh tvorcheskomu naslediju L.I. Novikovoj (g. Vladimir, 12–16 oktjabrja 2009 g.) / Pod red. A.V. Gavrilina i N.L. Selivanovoj. Vladimir.: Izd-l' I. Shalygina, 2009. 436 p.

3. Grebenkina L.K. Metodika vospitatel'noj raboty: uchebnoe posobie dlja studentov vuzov. M.: «Akademija», 2008. 158 p.

4. Zvonnikov V.I. Pedagogicheskie izmerenija v upravlenii kachestvom obuchenija: avtoref. diss…d-ra.ped. nauk: 13.00.01. Rostov-n/D., 2006. 54 p.

5. Karakovskij V.A. Vospitanie? Vospitanie… Vospitanie! Teorija i praktika vospitatel'nyh sistem / V.A. Karakovskij, L.I. Novikova, N.L. Selivanova. M.: Novaja shkola, 1996. 160 p.

6. Kraevskij V.V. Obrazovanie v sud'be sovremennoj Rossii (kruglyj stol) // Nauchno-teoreticheskij zhurnal «Pedagogika». 2008. no. 1. pp. 4–5.

7. Maksimov V.G. Pedagogicheskaja diagnostika v shkole. M.: «Akademija», 2002. 272 p.

8. Novikova L.I. Shkola i sreda. M.: Znanie, 1985. 80 p.

9. Novikova L.I. Vospitanie kak pedagogicheskaja kategorija // Vospitanie kak nauchnaja kategorija i fenomen social'noj praktiki. Materialy Vseros. nauch.-praktich. konf. Ch. 1. Vladimir, 2001. pp. 5–11.

10. Slastenin V.A., Isaev I.F., Shijanov E.N. Pedagogika M.: Izdatel'skij centr «Akademija», 2002. 576 p.

11. Stepanov P.V. Razvitie shkoly kak vospitatel'noj sistemy. M.: Centr «Pedagogicheskij poisk», 2009. 240 p.

12. Ul'janova I.V. Vospitatel'naja sistema formirovanija smyslozhiznennyh orientacij uchashhihsja srednej shkoly: diss…d-ra ped. nauk: 13. 00. 01. Vladimir, 2012. 401 p.

13. Shevandrin N.I. Psihodiagnostika, korrekcija i razvitie lichnosti. M.: Vlados, 1998. 512 p.